

Aus der Klinik für Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Multiphasen Computertomographie der Leber beim Hund

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

Eingereicht von
Beate Katharina Bosch
aus Pfullendorf

Leipzig, 2011

*Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der
Universität Leipzig*

Dekan: Prof. Dr. Uwe Truyen

Betreuer: Prof Dr. Gerhard Oechtering

Gutachter: Prof. Dr. Gerhard Oechtering,
Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig

Prof. Dr. Martin Kramer,
Klinik für Kleintiere der Universität Giessen

Tag der Verteidigung: 23. November 2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
2	Literaturübersicht.....	3
2.1	Grundlagen der Computertomographie.....	3
2.1.1	Spiral-Computertomographie.....	3
2.1.2	Mehrschicht Computertomographie.....	3
2.1.2.1	Hounsfield Skala.....	4
2.1.2.2	Tischvorschub und Pitchfaktor.....	5
2.1.2.3	Bildmatrix.....	5
2.1.3	Kontrastmittelunterstützte Computertomographie.....	6
2.1.3.1	Dynamische Computertomographie.....	6
2.1.3.2	Bolusoptimierung mit CT- Dichtemessverfahren.....	7
2.2	Röntgenkontrastmittel.....	9
2.2.1	Kontrastmittelgruppen und physikochemische Eigenschaften.....	9
2.2.2	Pharmakodynamik nach intravenöser Kontrastmittelgabe.....	10
2.2.3	Auswirkungen der Applikation und Menge von Kontrastmitteln.....	12
2.2.4	Kontrastmittelnebenwirkungen und Toxizität.....	16
2.3	Computertomographie der Leber.....	17
2.3.1	Darstellung der Leber in der Nativ-CT.....	17
2.3.2	Darstellung der Leber nach intravenöser Kontrastmittelgabe.....	18
2.3.2.1	Besonderheiten der Gefäßarchitektur der Leber.....	18
2.3.2.2	Definition der einzelnen Kontrastmittelphasen der Leber.....	19
2.3.2.3	Darstellung von Leberpathologien nach Kontrastmittelgabe.....	20
2.3.3	Untersuchungsprotokolle für Multiphasen-CT der Leber.....	23
2.3.3.1	Untersuchung mit standardisierten Verzögerungszeiten.....	23
2.3.3.2	Testbolusuntersuchungen.....	24
2.3.3.3	Bolus Tracking.....	25
2.3.3.3.1	Triggerort.....	26
2.3.3.3.2	Schwellenwert/ Verzögerung.....	27
2.3.3.4	Berechnung der Passagezeiten des Kontrastmittels.....	27
2.4	Wirkungen und Dosierungen ausgewählter Anästhetika.....	29
2.4.1	Diazepam.....	29
2.4.2	Xylazin und Ketamin.....	29

2.4.3	Medetomidin	29
2.4.4	I-Methadon	30
2.4.5	Isofluran	30
3	Tiere, Material und Methoden	31
3.1	Patientenauswahl	31
3.2	Untersuchungsgruppen	31
3.3	Technik	33
3.3.1	Computertomograph	33
3.3.2	Kontrastmittelpumpe	33
3.4	Patientenmonitoring	33
3.4.1	Narkoseüberwachung	33
3.5	Anästhesie	34
3.6	Nativ-CT	36
3.7	Kontrastmittelgestützte Untersuchung	36
3.7.1	Kontrastmittelapplikation	36
3.7.2	Untersuchung mit dem Programm Bolus Tracking (BT)	36
3.7.3	Dynamische Untersuchung (DU)	38
3.8	Dokumentation und Auswertung	39
3.8.1	Früharterielle und portalvenöse Phase (Bolus Tracking)	39
3.8.2	Dynamische Untersuchung (DU)	39
3.8.3	Herzfrequenz	40
3.9	Statistische Methoden	40
4	Ergebnisse	42
4.1	Bolus Tracking	43
4.1.1	Gruppe früharterielle Phase (FAP)	44
4.1.2	Gruppe portalvenöse Phase (PVP)	46
4.2	Dynamische CT	48
4.2.1	Früharterielle Phase (FAP)	49
4.2.2	Arterieller Peak	51
4.2.2.1	Arterieller Peak und Injektionszeit	53
4.2.3	Arterielle Phase bei Leberenhancement von 10 HE - 20 HE	54
4.2.4	Portalvenöse Phase	56
4.2.5	Portalvenöse Phase 35 HE	59
4.2.6	Äquilibrium	60
5	Diskussion	61
5.1	Diskussion der Methodik	61

5.1.1	Untersuchte Tiere	61
5.1.2	Technik	64
5.1.2.1	Computertomographie	64
5.1.2.2	Kontrastmittelpumpe	65
5.1.3	Dosierung und Applikation des Kontrastmittels	65
5.1.3.1	Auswahl des Kontrastmittels	65
5.1.3.2	Kontrastmittelmenge und -gabe	66
5.1.4	Anästhesie	69
5.1.5	Festlegung der Untersuchungsparameter	70
5.1.5.1	Größe der Interessenregion	70
5.1.5.2	Untersuchungsparameter	71
5.1.5.3	Früharterielle Phase	71
5.1.5.4	Arterieller und portalvenöser Peak	72
5.1.5.5	Arterielle Phase im Leberparenchym	72
5.1.5.6	Portalvenöse Phase im Leberparenchym	73
5.1.5.7	Portalvenöse Phase im Gefäßlumen	73
5.1.5.8	Äquilibriumphase	74
5.1.6	Probleme der Methodik	74
5.1.6.1	Vergleich BT und Dynamische Untersuchung	74
5.1.6.2	Anwendung Bolus Tracking	74
5.1.6.3	Dokumentation der Herzfrequenz	74
5.2	Diskussion der Ergebnisse	76
5.2.1.1	Vergleich der Messmethoden	76
5.2.2	Arterielle Phasen	76
5.2.2.1	Früharterielle Phase (FAP)	76
5.2.2.2	Arterieller Peak	79
5.2.2.2.1	Injektionsdauer und arterieller Peak	82
5.2.2.3	Arterielle Phase 10-20 HE	83
5.2.3	Portalvenöse Phasen	85
5.2.3.1	Portalvenöse Phase (PVP)	85
5.2.3.2	Portalvenöser Peak	86
5.2.3.3	Portalvenöse Phase 35 HE	87
5.2.4	Äquilibriumphase	88
5.3	Klinische Schlussfolgerungen	89
6	Zusammenfassung	90
7	Summary	92

8	Literaturverzeichnis	94
9	Anhang	108
9.1	Abbildungsverzeichnis.....	109
9.2	Tabellenverzeichnis.....	110
9.3	Tabellen.....	111

Abkürzungsverzeichnis

AP	arterielle Perfusionsphase
AUC	Area under the curve
BT	Bolus Tracking
CTA	Computertomographische Angiographie
DU	Dynamische Untersuchung
FAP	Früharterielle Phase
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HE	Hounsfield Einheiten
HPI	hepatischer Perfusions Index
KM	Kontrastmittel
MIP	Maximum Intensity Protocol
MPR	Multiplanare Rekonstruktion
MSCT	Mehrzeilen Spiral-CT
PSS	portosystemischer Shunt
PVP	portalvenöse Perfusionsphase
R	ramus
rBV	relative blood volume
RKM	Röntgenkontrastmittel
ROI	Region of Interest/ Interessenregion
TAC	time attenuation curve/ Zeitanreicherungskurve
TF	Table Feet
TTP	time to peak

1 Einleitung

Etwa 1,5% aller Neoplasien beim Hund sind primäre Lebertumore. Lebermetastasen kommen bis zu zweieinhalb Mal häufiger vor (LIPTAK 2007). Angeborene oder erworbene Gefäßmissbildungen der Leber, insbesondere der portosystemische Shunt haben ebenfalls einen großen Anteil an Lebererkrankungen beim Hund. Der Anspruch an die bildgebende Diagnostik ist die Diagnosestellung, Darstellung und Lokalisation dieser Veränderungen. Im Falle von Leberneoplasien ist eine Aussage über die Dignität erstrebenswert.

Als initiales Untersuchungsverfahren wird die Sonographie eingesetzt, jedoch kann die Leber und die dazugehörigen Gefäße durch Überlagerungen mit anderen Organen teilweise nicht vollständig abgebildet werden. Der Vorteil der Computertomographie besteht in einer überlagerungsfreien Darstellung aller abgebildeten anatomischen Regionen. Durch den physikalisch bedingten geringen Weichteilkontrast bei computertomographischen Untersuchungen abdominaler Organe ist bei den aufgeführten Indikationen eine intravenöse Kontrastmittelgabe sinnvoll.

Aufgrund der Besonderheit der dualen Blutversorgung der Leber grenzen sich Neoplasien nach intravenöser Kontrastmittelgabe deutlich vom umliegenden physiologischen Gewebe ab. Im zeitlichen Verlauf verteilt sich intravenös appliziertes Kontrastmittel zuerst über die Leberarterien und reichert sich in allen arteriell versorgten Strukturen an. Diese werden in dieser Phase im Vergleich zum umliegenden Gewebe deutlich sichtbar. Darauf folgend gelangt das Kontrastmittel über den portalvenösen Zufluss zur Leber. Das gesamte Parenchym wird deutlich kontrastiert und portalvenös minderversorgte Strukturen grenzen sich ab. Da Lebertumore eine zum gesunden Gewebe abweichende Gefäßversorgung aufweisen, sind diese in mindestens einer dieser Phasen abgrenzbar und bestenfalls aufgrund ihres Anflutungsverhaltens charakterisierbar. Liegt zum Zeitpunkt der Datenaufzeichnung jedoch nur eine unvollständige oder unzureichende Kontrastmittelanreicherung vor, können Veränderungen übersehen bzw. nicht beurteilt werden. Folglich besteht das Ziel bei der Multiphasen CT darin, in beiden Phasen eine optimale Leberkontrastierung während der Datenaufzeichnung zu gewährleisten.

Ähnliches gilt für die Darstellung von Gefäßanomalien wie beispielsweise der Darstellung eines portosystemischen Shuntgefäßes. Hier wird eine maximale Kontrastmittelanreicherung in den Portalvenen gefordert um die Gefäßzuordnung zu ermöglichen.

Die zentrale Fragestellung der vorliegenden Arbeit besteht in der Überprüfung der Hypothese, ob eine Vorhersage der genauen Untersuchungszeitpunkte, bei einer definierten Gabe von Kontrastmittel beim Hund möglich ist. Da die Diagnosestellung häufig erst anhand der Ergebnisse der CT-Untersuchung erfolgt, wie beispielsweise bei einem portosystemischen Shunt, sollte die Planung unabhängig von der Vorerkrankung der Tiere erfolgen können.

Ob anhand einfach erfassbarer Patientenparametern wie Gewicht, Herzfrequenz und Alter eine zielführende Planung einer Multiphasen-CT möglich ist, soll anhand folgender Fragen und Zielstellungen geklärt werden.

1. Wann ist der Beginn der früharteriellen, arteriellen und der portalvenösen Phase erreicht?
2. Wann ist der Zeitpunkt des Kontrastmittelpeaks in der Aorta abdominalis und der V. portae erreicht?
3. Erstellen von Korrelationen dieser Zeitpunkte mit dem Alter, dem Gewicht und der Herzfrequenz der Tiere.
4. Erstellen von klinisch anwendbaren Regressionsgleichungen.

2 Literaturübersicht

2.1 Grundlagen der Computertomographie

2.1.1 Spiral-Computertomographie

Ende der 80iger Jahre wurden die ersten Spiral-CT bzw. Helical-CT entwickelt. Im Gegensatz zur axialen Computertomographie, bei der es zu einer Unterbrechung nach jeder einzelnen axialen Schicht für den Tischvorschub kommt, erfolgt die Untersuchung unter einem kontinuierlich rotierenden Aufnahmesystem, bei kontinuierlicher Strahlung und kontinuierlichem Tischvorschub.

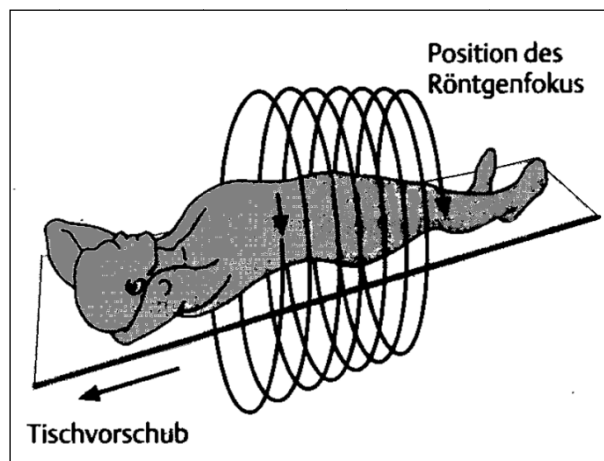


Abbildung 1 : Abtastprinzip der Spiral-CT (GALANSKI und PROKOP 1998)

Ein großer Vorteil der Spiral-CT ist die kurze Gesamtscanzeit und die kontinuierliche Volumenerfassung (PROKOP et al. 2007). Die kurze Untersuchungszeit ermöglicht beispielsweise das gesamte Abdomen- und Beckengebiet innerhalb eines einzigen Atemstillstandes zu untersuchen. Intravasal appliziertes Kontrastmittel lässt sich besser ausnutzen, da aufgrund der schnelleren Datenerfassung, mehrere Kontrastmittelphasen aufgezeichnet werden können. Weiterhin ist eine überlappende Bildrekonstruktion möglich, was kleine Läsionen besser erfassbar macht.

2.1.2 Mehrschicht Computertomographie

Die Mehrschicht-Computertomographie (MSCT) wurde 1999 in die klinische Diagnostik eingeführt (KLINGEBIEL et al. 2002). Durch eine rasante Weiterentwicklung sind heute Geräte mit bis zu 320 - Zeilen Scanner auf dem Markt.

Statt nur einer Reihe von Detektoren sind Detektorreihen hintereinander gelegt, welche je nach Untersuchungsziel zu verschiedenen breiten Schichten zusammengeschaltet werden können. Somit wird die gleichzeitige Aufzeichnung mehrerer angrenzender

Schichten, bei kleinerer Schichtdicke und geringerer Rotationszeit ermöglicht. Durch die erhöhte Untersuchungsgeschwindigkeit kommt es zu einer hohen zeitlichen Auflösung. Dies führt zu einer Reduktion von Atem- und Bewegungsartefakten. Durch dünnere Schichten (Schichten < 1 mm möglich) kommt es zusätzlich zur erhöhten räumlichen Auflösung. Mit einem Multidetektor-CT lassen sich außer spiralförmigen Datenaquisitionen auch sequentielle Modi (Schicht für Schicht) wie bei der konventionellen CT erstellen, die Indikationen sind hierfür beispielsweise Interventionen (PROKOP et al. 2007).

Zusammenfassend liegen die Vorteile der Mehrzeilen-Spiral-CT im Vergleich zur einzeiligen Spiral-CT in einer weiter verbesserten axialen Auflösung, einer verbesserten Nutzung der Leistung des Röntgenstrahlers und einer erhöhten Untersuchungsgeschwindigkeit (FLOHR et al. 2003).

2.1.2.1 Hounsfield Skala

Ebenso wie in der Röntgendiagnostik ist eine hohe Gewebedichte in der CT durch die Farbe Weiß und eine niedrige Gewebedichte durch die Farbe Schwarz gekennzeichnet (OTTESEN und MOE 1996). Die verschiedenen Grauwerte werden in der Computertomographie auf der Hounsfieldskala in Hounsfieldeinheiten (siehe Abb. 2) angegeben.

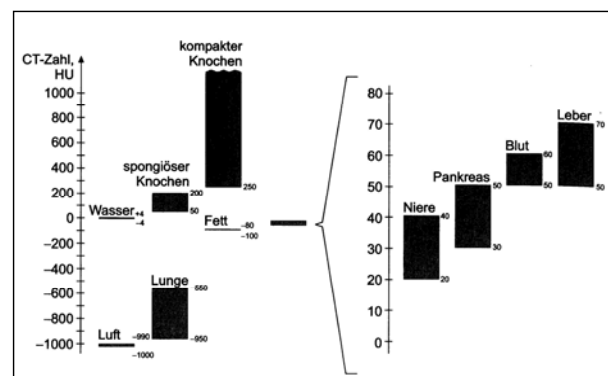


Abbildung 2: Hounsfield Skala

CT Werte geben den linearen Schwächungskoeffizienten des Gewebes in jedem Volumenelement an, relativ zu dem μ -Wert von Wasser. Dadurch sind die CT-Werte der einzelnen Organe relativ stabil und weitgehend unabhängig vom Röntgenspektrum (KALENDER 2000). In der Hounsfieldskala nimmt Luft den Wert -1000 und Wasser den Wert 0 ein (BROOKS 1977). Knochen liegt typischerweise bei 400 HE (je nach Knochenart zwischen 200 – 2000). Metalle können Werte von über 1000 HE erreichen. Weichteile wie Leber oder Milz liegen zwischen 30 und 60 HE.

Die Fähigkeit des menschlichen Auges Graustufen zu unterscheiden, ist je nach Betrachtungsbedingungen auf eine Anzahl von 40 - 100 Graustufen begrenzt (GALANSKI und PROKOP 1998). Deshalb ist es sinnvoll, zur Kontrastanhebung jeweils nur einen bestimmten Ausschnitt, ein sog. „Fenster“ auszuwählen (GALANSKI und PROKOP 1998). Ein solches Fenster ist charakterisiert durch die Fensterlage (Level) und die Fensterweite (Width). Um die Fenstermitte (Center) werden die Dichtewerte mit einer bestimmten Spannweite in HE dargestellt. Je geringer die Weite des Fensters gewählt wird, umso stärker ist die Kontrastanhebung. Wird die Fenstermitte verringert, so wird das Bild heller und umgekehrt. Die Fensterlage und Fensterbreite sollte so gewählt werden, dass die Schwächungsbereiche des zu untersuchenden Organs mit seinen pathologischen Strukturen durch Graustufen dargestellt werden können.

2.1.2.2 Tischvorschub und Pitchfaktor

Unabhängig von der Schichtkollimierung kann der Tischvorschub (TF: Table Feed) pro Röhrendrehung gewählt werden. Das Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation zu Schichtkollimierung wird als „Pitch“-Faktor oder „P“ bezeichnet (PROKOP 2000).

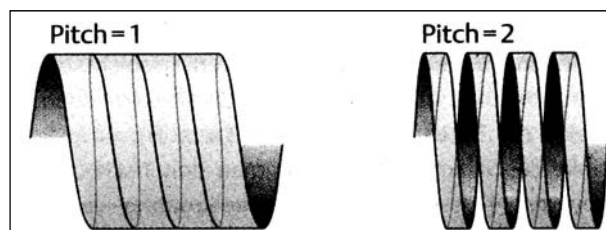


Abbildung 3: Pitch-Faktor

Bei Erhöhung des Pitches wird die Spirale gestreckt (PROKOP et al. 2007).

Für Mehrzeilen-Spiral-Computertomographen mit n aktiven Kanälen kann der Pitch-Faktor (P) als Verhältnis von Tischvorschub pro Rotation (TF) und Gesamtkollimation aller Detektoren definiert werden. Die Gesamtkollimation aller Detektoren ist das Produkt aus der Anzahl gleichzeitig akquirierter Schichten und der Einzelschichtkollimation (PROKOP 2000; SILVERMAN et al. 2001; PROKOP 2002).

2.1.2.3 Bildmatrix

Zur Bildberechnung wird das Körperquerschnittsbild in eine quadratische Rekonstruktionsmatrix aufgeteilt (LAUBENBERGER und LAUBENBERGER 1999). Diese umfasst häufig 512×512 Bildpunkte („Pixel“). Die kleinste Einheit des Computertomogrammbildes ist somit das Bildelement „Pixel“ (WEGENER 1992c).

2.1.3 Kontrastmittelunterstützte Computertomographie

In vielen Fällen ist eine Untersuchung der Organe nach Kontrastmittelgabe nötig. Zur Vereinfachung der Planung und Durchführung der Untersuchungen und zur Erweiterung der Auswertungsmöglichkeit wurden verschiedene Programme entwickelt, von denen zwei an dieser Stelle hervorgehoben werden.

2.1.3.1 Dynamische Computertomographie

Die dynamische CT dient dazu, die Kontrastmittelkinetik in einzelnen Geweben zu erfassen (KALENDER 2006). In der klinischen Anwendung wird dies meist zur Beurteilung der Kontrastmitteldynamik in bestimmten Organen eingesetzt. Zusätzlich kann sie auch zur Erfassung der individuellen Verzögerung der Kontrastmittelapplikation, z.B. durch einen Testbolus (siehe Kapitel 2.3.3.2), dienen.

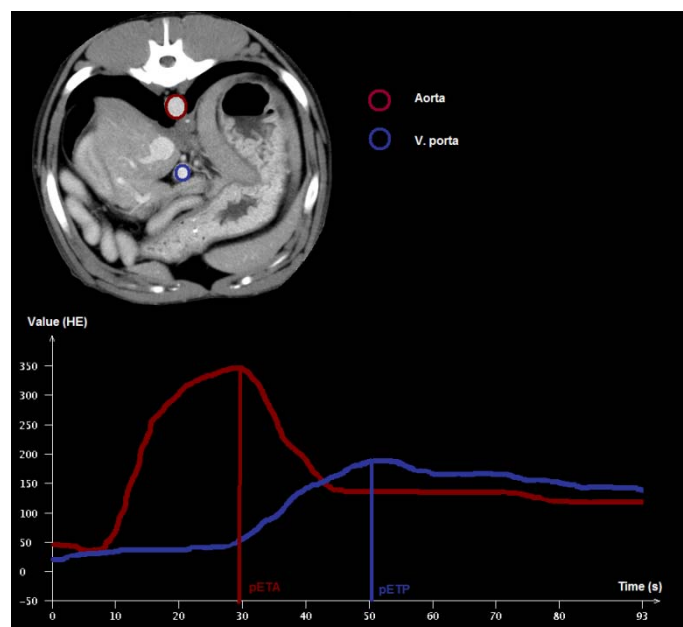


Abbildung 4: Dynamische CT

Exemplarische Darstellung der Zeitanreicherungskurve einer dynamischen Untersuchung im Lumen der Aorta und der V. portae eines Hundes eines in der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig mit dem „Time Bolus Injektion Programm“ nach Kontrastmittelapplikation mit 2 ml/kg und 3 ml/s Imeron¹ (Iomeprol). Im Transversalschnittbild auf Höhe des zweiten Lendenwirbels (oben rechts) sind runde, weiße Interessenregionen (ROI) im Bereich der Aorta und der V. portae eingezeichnet. Die Grafik stellt die Kontrastmittelanreicherung in den jeweiligen ROI's und die Anreicherungspeaks dar.

¹ Imeron 300®, Bracco; Mailand; Italien

Zeitgleich oder im Anschluss an die intravasale Kontrastmittelapplikation werden axiale Scans ohne Tischverschiebung in einer zuvor definierten Ebene gefahren. Je nach Einstellung dauert eine Umdrehung ein bis zwei Sekunden. Die Gesamtlänge der Untersuchung kann manuell bestimmt werden. Nach erfolgter Untersuchung kann mit geeigneter Software eine Nachbearbeitung erfolgen. Beispielsweise kann die Kontrastmitteldynamik anhand einer Zeitanreicherungskurve (Time Attenuation Curve, TAC) in einer bestimmten Interessenregion (ROI, Region of Interest) dargestellt und so eine spätere Untersuchung geplant werden (siehe Abb. 4 und Kapitel 2.3.3.2). Eine häufige Anwendung ist die Perfusionsdarstellung des Gehirns (Nachweis eines Infarktes möglich) oder der Leber (CT-Portographie) (ECKERT et al. 2010; YANG et al. 2010).

2.1.3.2 Bolusoptimierung mit CT- Dichtemessverfahren

Bei diesem technischen Verfahren bedient man sich einer speziellen Software (Smart Prep®, Care-Bolus®, Bolus Tracking). Analog der Methode, welche im vorherigen Kapitel beschrieben wurde wird ein Dauerscan an einer zuvor definierten Stelle in der z-Achse des Patienten gefahren. Es wird bei maximal reduzierter Dosis eine Zeit-Dichte-Kurve aufgenommen (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b). Mit Hilfe dieser dynamischen Echtzeitmessung kann visuell abgeschätzt werden, ob genügend Kontrastmittel in der zu untersuchenden Region vorhanden ist, um die CT Datenaufzeichnung zu starten. Alternativ wird die Untersuchung bei Überschreitung eines zuvor bestimmten Schwellenwertes in der zuvor definierten Interessenregion ROI (z.B. im Lumen der Aorta) automatisch gestartet. Der Untersuchungstisch fährt dann nach Überschreiten des voreingestellten Schwellenwertes automatisch zu einem vor der Untersuchung festgelegten Startpunkt und der definitive, helicale Scan beginnt.

Zu beachten gilt, dass der Zeitabstand der axialen Scans, die so genannte Zwischen-scanverzögerung zwischen 0,33 - 6 Sekunden beträgt (SADNICK et al. 1997; PAULSON et al. 1998; SHIMIZU et al. 2000; YAMASHITA et al. 2000), es ist somit abhängig von den technischen Gegebenheiten immer eine Zeitverzögerung zwischen den einzelnen Messungen. Ebenfalls technisch bedingt liegen zwischen dem letzten axialen Monitorscan und dem Start des spiralen Scans 2 - 9 Sekunden (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b). Diese sind unter anderem bedingt durch die Tischbewegung, dem Start der Röhre und der Scannervorbereitung.

In den folgenden Abbildungen liegt die ROI in der Aorta eines Hundes. Der Schwellenwert beträgt bei dieser Untersuchung 100 HE und die letzte Messung vor dem diagnostischen Scan zeigt einen Wert von 112,5 HE in der ROI auf. Die Differenz zwischen dem erwünschten und dem gemessenen Schwellenwert liegt an der Rotationszeit bzw. der Zwischen-scanverzögerung von 2 Sekunden. Das bedeutet, wenn die HE in der ROI bei einem Scan 99 HE beträgt, aber der Schwellenwert bei 100 HE eingestellt ist, wird der Schwellenwert erst bei der nächsten Rotation (2 Sekunden später) überschritten. Der Wert in der ROI kann somit deutlich mehr als 100 HE aufweisen. Die

diagnostische Untersuchung wird nach 2 - 9 Sekunden nach Überschreitung des Schwellenwertes, abhängig von den Voreinstellungen, begonnen.

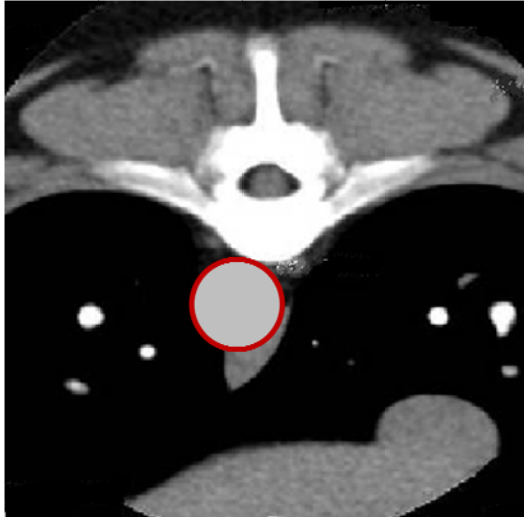


Abbildung 5: ROI im Aortenlumen

Transversalschnitt auf Höhe des kranialen Leberpols eines Hundes. Die runde ROI liegt im Lumen der Aorta.

Die Kontrastmittelanreicherung in der ROI weist 112,5 HE auf und der Schwellenwert von 100 HE ist überschritten.

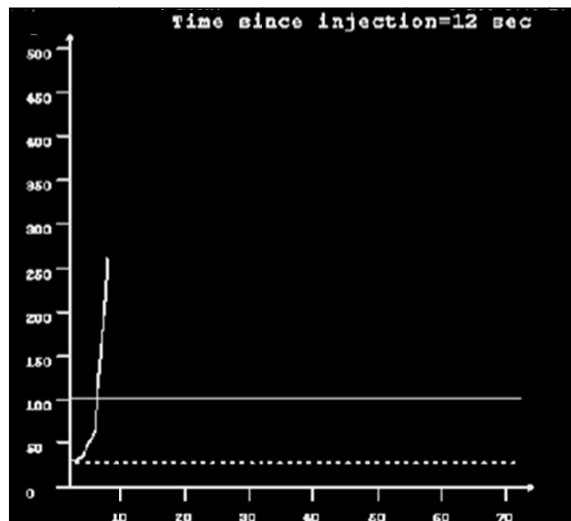


Abbildung 6: Zeit-Dichte-Kurve

Abbildung der zur Abb. 5 gehörenden Zeit-Dichte-Kurve (x-Achse: Zeit in Sekunden; y-Achse: Dichte im Bereich der ROI in HE).

Nach 12 Sekunden ist der Schwellenwert von 100 HE im Aortenlumen überschritten.

Die Vorteile des Bolus Tracking liegen in einer besseren zeitlichen Koordinierung des Scans in Verbindung mit der Zeitanreicherungskurve, daher ermöglicht es die Gabe von weniger Kontrastmittel mit einer höheren Injektionsrate (CADEMARTIRI et al. 2002).

2.2 Röntgenkontrastmittel

Die Kontrastmittelgabe dient der Detektion und Differenzierung von pathologischen Prozessen. Ziel der Anwendung ist eine Erhöhung der Dichteunterschiede zwischen dem darzustellenden Organ bzw. der darzustellenden Pathologie und dem umliegenden Gewebe. Eine kontrastmittelgestützte Untersuchung wird häufig im Anschluss und zur Ergänzung der Nativserie durchgeführt. Eine intravasale Gabe führt zu einer zeitabhängigen KM-Verteilung in den Gefäßen und den Geweberräumen. Die Kontrastierung ist abhängig von der Kontrastmitteldosis und der Applikationsart sowie von pharmakokinetischen Parametern. Um eine hochwertige CT-Untersuchung nach Kontrastmittelgabe durchzuführen, ist die Kenntnis der Pharmakokinetik, der Zeit-Dichte-Kurven, den optimalen Flussraten und der Verzögerung zwischen Injektionsbeginn und Scanstart eine Grundvoraussetzung.

2.2.1 Kontrastmittelgruppen und physikochemische Eigenschaften

Die intravenös zu verabreichenden jodhaltigen Röntgenkontrastmittel (RKM) bestehen unter anderem aus einem lipophilen Benzolring, der an den Positionen 2, 4 und 6 symmetrisch durch Jod substituiert ist (Tribenzoesäure). Durch Variationen der Grundstruktur entstanden zunächst die ionischen RKM (Diatrizoat, Iothalamat usw.) und später die nicht-ionischen monomeren RKM (Iohexol, Iopamidol, Ioversol, Iopromid, Iomeron usw.). Eine weitere Entwicklung stellt die Einführung nicht ionischer dimerer Kontrastmittel dar, welche die höchste Viskosität und die beste subarachnoidale neurale Toleranz aller KM-Gruppen aufweisen (KOPKA 2001). Sie sind im Serum fast isoosmolar und tragen keine elektrische Ladung. Allerdings kann bei der Applikation über dünne Katheter eine niedrigere Viskosität nötig sein. Monomere Kontrastmittel werden in der Regel besser toleriert als dimere (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b).

Imeron^{®1} (Iomeprol) mit 300 mg Jod/ ml ist ein monomeres nichtionisches RKM und weist eine Osmolalität von 521 ± 24 mosmol/kg Wasser und eine Viskosität von $4,5 \pm 0,4$ mPa·s bei 37° C auf. Es ist damit hyperosmolar im Vergleich zu Blut (Osmolalität von Blutplasma liegt bei 290 mosmol/kg Wasser).

Da die Absorption von Röntgenstrahlen proportional zur Jodkonzentration ist, wird von KM mit hoher Jodkonzentration ein hoher Kontrast erwartet (GOULD et al. 1992). Auch BLOMLEY et al. (1993) gehen von der Annahme aus, dass die HE in der CT direkt mit der Jodkonzentration ansteigen. Allerdings kann aufgrund der unterschiedlichen Kreislaufzeit und Verdünnung des Kontrastmittels der theoretische Kontrasteffekt im Patienten nicht garantiert werden (KOPKA 2001; AWAI et al. 2004; KISHIMOTO et al. 2007; KISHIMOTO et al. 2008). Laut KISHIMOTO et al. (2008) werden höher osmolare KM vermutlich im Kapillarbett der Lunge bei der Passage vom arteriellen in das venöse System verdünnt (osmotische Verdünnung).

¹ Imeron[®], Bracco; Mailand; Italien

durch extravaskuläre Flüssigkeit) und weisen im Vergleich zu weniger osmolaren Kontrastmitteln einen geringeren Kontrasteffekt auf.

Dies führen verschiedene Autoren auf die osmolaritätsbedingte Verdünnung des höher osmolaren KM zurück (STACUL et al. 2003; PANNU et al. 2005; KISHIMOTO et al. 2007). Auch der Einfluss verschiedener Kontrastmittelgruppen auf das Leberenhancement wird kontrovers diskutiert (KOPKA 2001).

BEHRENDT et al. (2009) untersuchten den intraindividuellen Vergleich der Gefäßkontrastierung bei unterschiedlichen Kontrastmittelkonzentrationen bei 6 Schweinen unter standardisierten Bedingungen in der MSCT. Sie verwendeten Kontrastmittel mit unterschiedlichen Jodkonzentrationen (300 mg J/ml, 370 mg J/ml, 400 mg J/ml) und adaptierten die Flussrate und das Kontrastmittelvolumen so, dass die Jodapplikations-rate mit 1,5 g Jod/s und die Gesamtjodmenge von 300 mg Jod/kg Körpergewicht identisch waren. Die höchsten maximalen Dichtewerte in der Pulmonalarterie, Aorta ascendens und Aorta descendens erzielte das Protokoll mit der geringsten Jodkonzentration. Die Autoren stellen die Schlussfolgerung auf, dass bei einer identischen Jodapplikationsrate und gleicher Gesamtjoddosis die Injektion eines niedrig konzentrierteren Kontrastmittels zu einer verbesserten Kontrastgebung im Vergleich zu den hochkonzentrierten Kontrastmitteln führt. Diese Untersuchung bestätigt die aufgeführte These, dass der theoretische Kontrasteffekt im Patienten aufgrund von physikalischen Interaktionen nicht vorhergesagt werden kann.

Aufgrund unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften erscheint es nicht sinnvoll, denselben Kontrasteffekt bei verschiedenen Kontrastmittelrezepturen zu erwarten, selbst wenn die gleiche Jodkonzentration benutzt wird (KISHIMOTO et al. 2008). Um reproduzierbare Ergebnisse zu bekommen, sollten zusätzlich zur Administrationsmethode die Jodkonzentration und die physikochemischen Eigenschaften eines KM berücksichtigt werden (KISHIMOTO et al. 2008).

2.2.2 Pharmakodynamik nach intravenöser Kontrastmittelgabe

Die intravasale Gabe von RKM führt zu einer zeitabhängigen Kontrastmittelverteilung in verschiedenen Geweberäumen. Nach einer intravenösen Bolusinjektion wird die kontrastierte Blutsäule im rechten Vorhof durchmischt und durch die Herzschläge fraktioniert in den Lungenkreislauf abgegeben (WEGENER 1992b). Das weite Lungenkapillarbett führt zu unterschiedlich langen Kontrastmittelpassagezeiten und ggf. zur Verdünnung des Kontrastmittels (KISHIMOTO et al. 2008). Durch die einzelnen Herzschläge zusätzlich zeitlich moduliert, gelangt das Kontrastmittel in die A. abdominalis und die Arterien der Bauchorgane. Nach der arteriellen Phase werden die drainierenden Venen, die wiederum in die V. cava oder die Portalvene münden, kontrastiert. Es kommt zum Rückfluss der kontrastierten Blutsäule zum rechten Herzen.

Die aortale Kontrastierung erreicht eine Plateauphase, kurz nachdem das KM die Aorta erreicht hat. Laut PROKOP et al. (2007b) ist diese Kurve ein Indikator für die Herzfraktion des Patienten und wird durch Obstruktionen entlang des venösen

Einstroms entsprechend verlangsamt. Das „Aortenplateau“ steigt durch kumulative Effekte, wenn mehr KM injiziert wird, bis zu einem Kulminationspunkt, der dem Einstrom des letzten Bolus in die Aorta entspricht. Somit ist das Aortenplateau im Untersuchungsverlauf ansteigend.

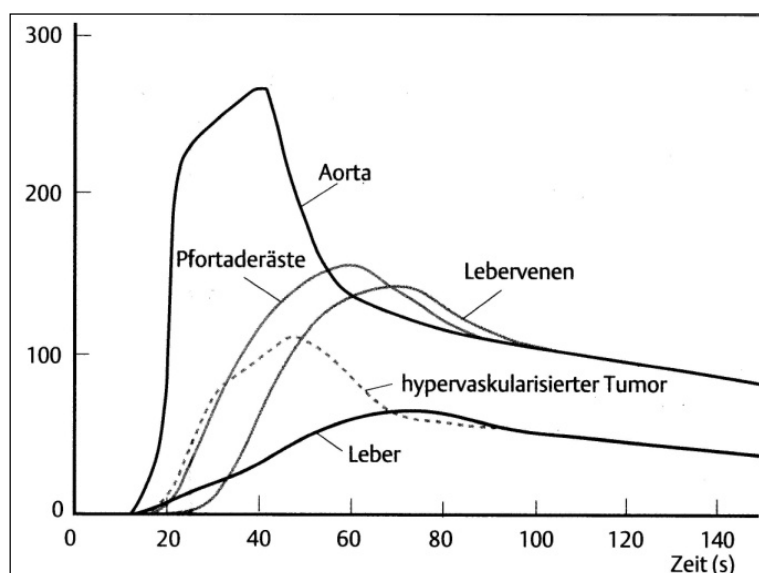


Abbildung 7: Kontrastmittelanreicherung der Leber

Beispiel einer Zeit-Dichte-Kurve nach Injektion von 150 ml Kontrastmittel mit einem Flow von 4ml/s. (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b).

Im Tiermodell konnten BAE et al. (1998c) einen Zusammenhang zwischen dem kardialen Output, den Kontrastmittelanflutungszeiten und dem maximalen Peak zeigen. Beim Vergleich zeigt sich bei einer medikamentös bedingten reduzierten Herzleistung eine Verlängerung der Zeit bis zum Erreichen des maximalen Peaks in der Aorta bei einer gleichzeitigen Steigerung des maximal erreichten Peakwertes. Dies geht mit der Aussage von PROKOP et al. (2007) einher, nach der die Gefäßkontrastierung umso geringer ist, je höher das HZV und damit der Verdünnungseffekt ist. So kann bei Patienten mit niedrigem HZV die arterielle Kontrastierung extrem hoch sein; wobei allerdings die Gefäß- und Parenchymkontrastierung teilweise erheblich verzögert ist (PROKOP et al. 2007).

SCHAD et al. (1981) konnten in ihren Untersuchungen eine Korrelation zwischen der Herzfrequenz und der Kreislaufzeit feststellen. Dabei ist die Kreislaufzeit (t) definiert als $t = n \times 60 \times f^{-1}$, wobei n einer festgelegten Anzahl von Pulsschlägen pro Minute und f der aktuellen Herzfrequenz entspricht. CLAUSSEN et al. (1984) beschreiben eine statistisch signifikante Korrelation der Pulsrate und der Anreicherungszeit, wobei mit ansteigender Pulsrate die Zeit bis zum Erreichen des Peaks verkürzt war.

KISHMOTO et al. (2008) wiesen in ihren Untersuchungen an Hunden nach, dass Puls und Blutdruck die Rate der KM-Verteilung beeinflussen, wohingegen PUKAS et al. (1996) in ihren Untersuchungen zur Kreislaufbestimmung keine Korrelation zwischen den computertomographisch gemessenen Bolusankunftszeiten und der Herzfrequenz, dem systolischen Blutdruck, der Körperoberfläche, dem Alter oder dem Geschlecht des Patienten feststellen konnten.

Weitere Studien beschreiben ebenfalls keinen Zusammenhang der Zeit bis zum Erreichen eines Peaks nach Kontrastmittelgabe und

- dem Alter (PUSKAS und SCHUIERER 1996; PLATT et al. 1999; KIRCHNER et al. 2000),
- dem Gewicht (VAN HOE et al. 1995; PUSKAS und SCHUIERER 1996; PLATT et al. 1999; KIRCHNER et al. 2000),
- der Größe (PUSKAS und SCHUIERER 1996; KIRCHNER et al. 2000),
- der Körperoberfläche (PUSKAS und SCHUIERER 1996; KIRCHNER et al. 2000),
- der Herzfrequenz und dem Geschlecht (PUSKAS und SCHUIERER 1996; PLATT et al. 1999).

SADNIK et al. (1997) und STÜCKLE et al. (2002) stellten fest, dass das Körpergewicht und die Körpergröße keinen Einfluss auf die Vorlaufzeit haben. Andere Studien beschreiben eine inverse Korrelation zwischen der Körpermasse und der maximalen aortalen Kontrastierung (KORMANO et al. 1983; PLATT et al. 1999) oder dem maximalen Anreicherungs Wert (FLEISCHMANN et al. 2000).

Die üblich eingesetzten RKM werden nahezu ausschließlich renal eliminiert. Die Geschwindigkeit hängt überwiegend von der glomerulären Filtrationsrate ab (KOPKA 2001). Laut Herstellerangaben werden ca. 80 % der verabreichten Dosis Iomeprol² während der ersten 8 Stunden nach Applikation unverändert im Urin ausgeschieden. Innerhalb von 48 Stunden werden bei Hunden 95 % der verabreichten Dosis mit dem Urin und 5 % mit den Faeces ausgeschieden (BRACCO ALTANA PHARMA GMBH 2006).

2.2.3 Auswirkungen der Applikation und Menge von Kontrastmitteln auf die Kontrastmittelanreicherungskurve

Zur besseren Darstellung und Differenzierung von Leberpathologien hat sich die intravenöse Applikation von Röntgenkontrastmittel (RKM) bewährt. Die Applikation über eine eher großlumige Kanüle (18 - 20 Gauge) in die Kubitalvene, bzw. in die V. cephalica in der Tiermedizin ist aufgrund der Viskosität des KM sinnvoll.

Allgemein wird die standardisierte Gabe von Kontrastmittel mit einem automatischen Druckinjektor als sinnvoll angesehen. Eine manuelle Injektion vor Beginn der Untersuchung ist bei einigen Fragestellungen zwar möglich (z.B. Ausscheidungsurographie), durch unterschiedliche Anflutungs-, und Verteilungsmuster wird die Beurteilung aber erschwert. Zudem erscheint die entstehende

² Imeron 300[®], Bracco; Mailand; Italien

Zeitverzögerung, bis der Arzt den Scanraum verlässt, zur Untersuchung von Abdominalorganen ungeeignet. HENNINGER und PAVLICEK (2001b) stellten bei der manuellen Kontrastmittelapplikation bei großen Hunden eine Verzögerung des Schichtbeginns (Dauer der manuellen intravenösen Kontrastmittelgabe und das Verlassen des Scanner Raumes) von bis zu 2 Minuten fest.

Über die Kontrastmittellrate und Applikationsart (mono-, biphasisch) gibt es unterschiedliche Ansichten (HEIKEN et al. 1993b; SMALL et al. 1994; BIRNBAUM et al. 1995; FEUERBACH et al. 1996; KRAUSE 1996; GARCIA et al. 1996; ZEMAN et al. 1998). Bei einer monophasischen Injektion wird das KM mit einem Bolus mit konstanter Kontrastmittelmenge pro Sekunde appliziert. Die biphasische Injektion beginnt hingegen mit einer schnellen initialen (bis zu 5 ml/s) und einer langsam folgenden KM-Injektion. Da bei vielen Studien die Kreislaufzeiten nicht berücksichtigt werden, sind die einzelnen Ergebnisse schlecht vergleichbar. Laut KOPKA (2001) überwiegen jedoch Hinweise auf eine Verbesserung der Leberkontrastierung durch einen monophasischen Kontrastmittelbolus mit einer hohen Geschwindigkeit von 3 – 5 ml/s. Diese werden sowohl durch experimentelle, als auch klinische Untersuchungen gestützt (KOPKA et al. 1994b; BRINK et al. 1995; KOPKA et al. 1995b; BAE et al. 1998a; BAE et al. 1998b; TUBLIN et al. 1999). Auch durch die einfachere Applikation findet die monophasische Applikation erhöhten Zuspruch. HEIKEN et al. (1993a) stellten keinen signifikanten Unterschied in der maximalen hepatischen Anreicherung und einem uniphasischen Protokoll im Vergleich mit einem biphasischen Protokoll fest.

Der Kontrastmittelfluss wird mit 2 – 5 ml/s bei Erwachsenen und 2 – 5 ml/s bei Hunden angegeben (THOMPSON et al. 2003; FRANK et al. 2003; ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004; ZWINGENBERGER und SHOFER 2007).

HENNINGER und PAVLICEK (2001a; 2001b) errechneten in ihren Untersuchungen den Kontrastmittelfluss aus der Herzfrequenz des zu untersuchenden Hundes und dem prozentual anteiligen Blutvolumen der Untersuchungsregion. Dabei setzten sie beim Abdomen 6 % des Körpergewichts als anteiliges Blutvolumen an. Die resultierende Formel lautet:

$$\text{Kontrastmittelfluss (ml/s)} = \text{Herzfrequenz} \times \text{Körpermasse} \times 6\% / 60.$$

Sie ermittelten eine Injektionsgeschwindigkeit von 1,5 – 2 ml/s bei mittelschweren Hunden.

Tierstudien zeigen einen klaren Zusammenhang der Injektionsrate (ml/s) und der Kontrastmittelanreicherung in der Aorta (GARCIA et al. 1999; HAN et al. 2001; CADEMARTIRI et al. 2002). Mit einer höheren Injektionsrate wird die Zeit-Anreicherungskurve in der Aorta nach oben und links verschoben, d.h. der Peak ist früher und der maximale Peakwert höher. Dieser Effekt ist unabhängig von der Jodkonzentration oder dem Gesamtvolumen des applizierten Kontrastmittels (GARCIA et al. 1996; BAE et al. 1998b; HAN et al. 2000). Klinische humanmedizinische Studien bestätigen dies (KIM et al. 1998; LUMBOLDT et al. 1999; PLATT et al. 1999). SCHOELLNAST et al. (2005) stellten ebenfalls bei einer erhöhten Injektionsrate ein erhöhtes Enhancement in der Aorta fest, wobei die späteren Phasen

nicht durch die schnellere Gabe von KM beeinflusst wurden. TATEISHI et al. (2008) wiesen zwar ähnliche Ergebnisse in einer Tierstudie mit 5 Beagle auf, wobei sich die erhöhte aortale Kontrastierung bei erhöhter Injektionsrate (Injektion von 800 mg Jod/ml in 30 Sekunden versus 60 Sekunden) nicht signifikant von den anderen Applikationsarten unterschied (TATEISHI et al. 2008). Laut einer frühen Arbeit von CLAUSSEN et al. (1984) führt eine Erhöhung der Kontrastmittelapplikation über 8 ml/s nur zu einem geringgradig früheren Kontrastmittelpeak. Eine nennenswerte Erhöhung des maximalen Enhancements in der Aorta war nicht zu verzeichnen.

Der Einfluss der Flussgeschwindigkeit auf die Leberkontrastierung wird kontrovers diskutiert (PROKOP et al. 2007). Die früheren Arbeiten von CHAMBERS et al. (1994a; 1994b) postulieren eine frühere und höhere Kontrastierung bei einem Flow von 3 ml/s im Vergleich zu 2 ml/s. Weitere Autoren stellen ebenfalls ein höheres Enhancement des Leberparenchyms bei schnelleren Injektionsraten fest (DEAN et al. 1980; BERLAND und LEE 1988; SMALL et al. 1994; CHAMBERS et al. 1994b; GARCIA et al. 1996). Modellrechnungen von BAE et al. (1998a; 1998c) zeigen aber, dass die maximale Kontrastierung von der Flussgeschwindigkeit nahezu unabhängig ist und nur mit der absolut injizierten Jodmenge korreliert. Zu dieser Aussage kommen auch BAUM et al. (1999). ROCHE et al. (1996) wiesen in einer pädiatrischen Studie keine Erhöhung der Leberanreicherung bei Injektionsraten von 1,7 - 2,0 cm³/kg/min im Vergleich zu 1,15 cm³/kg/min nach.

TATEISHI et al. (2008) stellten bei einer Untersuchung an Beaglen eine länger persistierende Kontrastierung des Leberparenchyms über 60 HE bei niedrigeren Flussgeschwindigkeiten auf (60 Sekunden versus 30 Sekunden Gesamtapplikationszeit) fest, allerdings war zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied zu verzeichnen.

Da der Blutfluss in einer peripheren Vene langsamer als der Kontrastmittelfluss bei der Injektion ist und nach Beendigung der KM-Injektion die Flussgeschwindigkeit in der Vene wieder auf den Normalwert zurückgeht, führt dies zu einer relativen Retention von KM in der Injektionsvene. Durch eine zusätzliche Injektion von physiologischer Kochsalzlösung im Anschluss an die KM-Applikation mit gleicher Flussrate wie das KM wird das KM-Reservoir ausgespült und der KM-Abstrom nach zentral aufrechterhalten (PROKOP et al. 2007). Das Residualvolumen von KM in der V. cephalica bei einem 60 kg schweren Menschen beträgt etwa 30 ml (AWAI et al. 2004). So wird generell eine Menge von 40 – 60 ml Infusionslösung im Anschluss an die Kontrastmittelgabe in der Humanmedizin empfohlen. Mehrere klinische Studien vergleichen verschiedene Bolusgaben mit und ohne anschließendem Kochsalzlösungsbolus, wobei die Kontrastmittelmenge bei der zusätzlichen Gabe eines Kochsalzbolus reduziert wird (HOPPER et al. 1997; HAAGE et al. 2000). HAAGE et al. (2000) stellten einen gleichen maximalen Peakwert in der Aorta bei der Gabe von 60 ml Kontrastmittel und 30 ml Kochsalzbolus, verglichen mit 75 ml reiner Kontrastmittelinjektion, fest. HOPPER et al. (1997) konnten fast die gleichen Peakwerte (254 HE gegen 225 HE) bei der Gabe von 125 ml Kontrastmittel im

Vergleich zu 75 ml Kontrastmittel und 50 ml Kochsalzlösung erfassen. PUKAS UND SCHUIERER (1996) injizierten vier Probanden in ihren Untersuchungen nach der KM-Applikation 10 ml isotonische NaCl-Lösung per Hand und konnten keinen relevanten Einfluss auf die computertomographisch aufgezeichnete Zeit-Dichtekurve feststellen.

Zusammenfassend liegt der Vorteil dieser Technik im geringeren Kontrastmittelverbrauch, der Nachteil im höheren apparativen Aufwand. Laut PROKOP et al. (2007) ist die Gabe eines Kochsalzbolus vorwiegend in der arteriellen Kontrastierungsphase positiv, aber für spätere Kontrastierungsphasen nicht notwendig.

Tierstudien mit verschiedenen Kontrastmittelvolumina, bezogen auf das Körpergewicht (ml/kg), zeigen, dass ein höheres Kontrastmittelvolumen die Zeit-Anreicherungskurve in der Aorta nach oben und rechts verschiebt. Das resultiert in einem höheren Peakwert und einer längeren Zeit bis der Peak erreicht ist (CADEMARTIRI et al. 2002). Der Zusammenhang ist ebenfalls unabhängig von der Injektionsrate und der Jodkonzentration (GARCIA et al. 1999; HAN et al. 2000). Diese Beobachtungen wurden von YAMASHITA et al. (2000) in einer klinischen Studie an Menschen bestätigt, bei der eine Erhöhung der Kontrastmittelvolumina zu einer Erhöhung des Peaks geführt haben. Die meisten humanmedizinischen Studien arbeiten mit einer fixen Kontrastmitteldosierung, obwohl die Anpassung der Kontrastmittelvolumina an die Körpermasse ein fundamentaler Parameter für die Bolusgeometrie zu sein scheint, da der Peak so vorhersehbar ist (CADEMARTIRI et al. 2002).

Die für eine Leberuntersuchung empfohlene Kontrastmittelmenge schwankt in der Humanmedizin je nach Autor zwischen 100 und 250 ml, entsprechend einer Gesamtdosis von 30 - 75 g Jod für Erwachsene (SHATNEY et al. 1982; FOLEY et al. 1994; KOPKA et al. 1995b; SILVERMAN et al. 1995c; KOPKA et al. 1996; FEUERBACH et al. 1996; ZEMAN et al. 1998; CHANG et al. 2004). Bei Kindern wird die Kontrastmittelmenge zumeist auf die Körpermasse berechnet und FRUSH et al. (1999; 2001) geben eine Menge von 600 mg Jod/kg an.

Die bisher in der Tiermedizin veröffentlichten Untersuchungen verwenden 640 - 900 mg Jod/kg Körpergewicht bei kontrastmittelgestützten Abdominal-CT-Untersuchungen bei Hunden mit einer Injektionsrate von maximal 5 ml/s (DINKEL et al. 1998; HENNINGER und PAVLICEK 2001a; HENNINGER und PAVLICEK 2001b; THOMPSON et al. 2003; FRANK et al. 2003; ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004; ZWINGENBERGER et al. 2005a; ZWINGENBERGER et al. 2005b; BERTOLINI et al. 2006; CACERES et al. 2006; STIEGER et al. 2007; ZWINGENBERGER und SHOFER 2007; TEIXERA et al. 2007; FISCHETTI 2008).

2.2.4 Kontrastmittelnebenwirkungen und Toxizität

Die drei Haupttypen der Nebenwirkungen werden als anaphylaktoide Reaktionen (allergisch bedingt, nicht dosisabhängig und idiosynkratisch), dosisabhängige Reaktionen (osmolaritätsbedingt, molekularer Schaden) und organspezifische lokale Effekte beschrieben (MORRIS 1993).

Die Reaktionen können sich früh (gewöhnlich < 20 Minuten) oder spät manifestieren (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b). Frühreaktionen sind beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, vasovagale Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock. Spätreaktionen sind beispielsweise Hautreaktionen wie Rötungen oder Diarrhö. Nichtionische Kontrastmittel werden in der Regel gut toleriert. Die Inzidenz von Frühreaktionen liegt bei 2 – 4 %, die der Spätreaktionen bei 4 – 30 % (je nach Definition) (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b).

Für Imeron® gibt die Firma Altana leichte unerwünschte Wirkungen (leichtes Hitze- und Schmerzgefühl im Bereich der Injektionsstelle, Schüttelfrost, Fieber, Ödeme, mäßiger Blutdruckabfall) bis hin zu lebensbedrohlichen anaphylaktoiden Reaktionen an. Schwerwiegende Nebenwirkungen betreffen das Herz-Kreislaufsystem (periphere Gefäßerweiterung mit starkem Blutdruckabfall, Bluthochdruck, Tachykardie, Bradykardie, Zyanose, Atemnot und Kreislaufkollaps). Nebenwirkungen wie ZNS-Symptome beschreibt der Hersteller bei intraarterieller oder intravenöser Gabe, meist mit eher geringgradig klinischer Symptomatik. Bei Patienten mit vorhergehender eingeschränkter Nierenfunktion kann eine vorübergehende Niereninsuffizienz auftreten. An der Injektionsstelle kann es zu Schmerzen, Blutungen und Ödemen kommen (BRACCO ALTANA PHARMA GMBH 2006).

Die Ergebnisse von Studien an Hunden zeigen für Iomeprol eine akute intravenöse bzw. intraarterielle Toxizität ähnlich der anderer nichtionischer Kontrastmittel. Die systemische Verträglichkeit nach intravenöser Mehrfachapplikation an Hunden ist gut (BRACCO ALTANA PHARMA GMBH 2006). Intravenöse Injektionen (einmal täglich über 28 Tage) in einer Dosierung von 1 g Jod/kg riefen bei Hunden keine signifikanten Veränderungen hervor. Bei höheren Dosen (2 – 6,5 g Jod/ kg) traten bei Hunden Erbrechen und hämatochemische Veränderungen auf, die sich nach Beendigung der Behandlung spontan zurückbildeten. Bei diesen Dosen zeigten die Leber und Nieren Nicht-Lipid-Vakuolisierungen, ein bekanntes Adaptationsphänomen bei der Injektion großer Volumina hyperosmolarer Lösungen (BRACCO ALTANA PHARMA GMBH 2006). Da bei einer Dosierung von 1 g Jod/ keine signifikanten Veränderungen bei Hunden auftraten, ist die Anwendung von diagnostischen Dosierungen (300 – 900 mg Jod/kg) hinsichtlich der Toxizität als problemlos zu werten.

2.3 Computertomographie der Leber

2.3.1 Darstellung der Leber in der Nativ-CT

In der Nativuntersuchung stellt sich das Lebergewebe mit einer mittleren Dichte von ca. 60 - 70 HE dar (WEGENER 1992a; KOPKA 2001). Sie weist daher eine höhere Radiodensität als die restlichen Abdominalorgane auf. Die gesunde Leber weist, mit Ausnahme des biliären und intrahepatischen venösen Systems, eine homogene Dichte auf (ROHDE et al. 1980). Die Lebergefäße und gallehaltigen Strukturen erscheinen im Vergleich zum Leberparenchym hypodens (WEGENER 1992a; KOPKA 2001). Die Gallengänge erscheinen als fast wasserdichte (0 HE) verzweigte Strukturen (GOLD et al. 1979). In der nativen CT basiert die Differenzierung zwischen fokalen Leberläsionen und dem Leberparenchym auf Dichteunterschieden der biologischen Gewebe, die sich wiederum aus Differenzen der Atomordnungszahlen ableiten (FOLEY 1989). Es ist allgemein akzeptiert, dass in der CT eine Mindestdifferenz von 10 HE bestehen muss, um einen Unterschied zum umgebenden Parenchym wahrzunehmen (FOLEY et al. 1983; ALPERN et al. 1986; BARON 1994). Daher kann die native CT der Leber zur Darstellung bestimmter Veränderungen (Blutungen, Verkalkungen, Differenzierung von Zysten) beitragen (PORTUGALLER et al. 2002).

Hypervaskularisierte Läsionen können durch eine vermehrte Gefäßanzahl hypodens erscheinen. Tumore, die Nekrosen, zystische Veränderungen, eine erhöhte Vaskularisation oder Flüssigkeitsansammlungen bzw. Kalzifizierungen aufweisen, können ohne Kontrastmittelanwendung dargestellt werden (BARON 1994). Dabei ist zu beachten, dass eine Charakterisierung der Läsion nativ nur sehr eingeschränkt möglich ist. Bei Verdacht auf Kalzifikationen oder Hämorrhagien erscheint eine Nativ-CT unumgänglich, da das Kontrastmittel Läsionen mit einer erhöhten Densität verschleiern kann (BARON 1994).

Eine generalisierte Dichteverminderung des Leberparenchyms kann durch eine Steatose bedingt sein. Die Abnahme der Dichte beträgt etwa 15 HE pro 10 % Fettgehalt (PROKOP et al. 2007). Eine Erhöhung der Dichte (> 70 HE) kann bedingt sein durch Hämosiderose oder Hämochromatose. Die Leberdichte nimmt proportional zum Eisengehalt zu. Weitere Möglichkeiten einer Dichtezunahme sind ein erhöhter Kupfer-, Jod-, Gold- oder Thalliumgehalt im Leberparenchym (bedingt durch Speicherkrankheiten oder Vergiftungen) oder eine akute massive Proteinspeicherung bzw. Glykogenspeicherkrankheiten (PROKOP et al. 2007). KNEISSL et al. (1999) berichten über eine sehr gute Lokalisierung von hepatischen Mineralisationen bei einem Hund anhand einer CT-Untersuchung. Gefäßanomalien (z.B. portosystemischer Shunt, Thrombose der V. portae) sind in der Nativ-CT nur sehr eingeschränkt darstellbar, bzw. nicht beurteilbar.

Eine ausschließliche Nativuntersuchung der Leber ist selten indiziert (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007a). Meistens ist die intravenöse Applikation eines jodhaltigen Röntgenkontrastmittels zur Detektion, aber auch zur Differenzierung von Läsionen notwendig.

2.3.2 Darstellung der Leber nach intravenöser Kontrastmittelgabe

Viele pathologische Leberbefunde weisen einen Dichteunterschied zum angrenzenden regelrechten Parenchym von weniger als 10 HE auf (KOPKA 2001). Um einen höheren Weichgewebekontrast zu erzielen, wird die venöse Applikation eines extrazellulären RKM angewendet.

2.3.2.1 Besonderheiten der Gefäßarchitektur der Leber

Aufgrund der dualen Blutversorgung der Leber besteht eine Besonderheit gegenüber allen anderen abdominalen parenchymatösen Organen. Die Blutversorgung wird sowohl bei Menschen als auch bei Hunden zu 20 – 25 % über die A. hepatica und zu 70 – 75 % über die V. portae gewährleistet (GREENWAY C.V. und STARK 1971; BREZNOK und WHITING 1985; BONALDI et al. 1995). Laut BLOMLEY et al. (1995) ist das Verhältnis zwischen hepatischem arteriellen und portalvenösen Blutfluss 1 : 4. Die Sauerstoffzufuhr erfolgt über die A. hepatica, auch als das nutritive Gefäß bezeichnet, die über die A. coeliaca aus der Aorta entspringt. Beim Hund zweigt sie sich in einen Ramus dexter (R. dexter lateralis und mediales) und Ramus sinister auf. Es folgt eine Verästelung bis in die Aa. interlobares (GREVEL et al. 1987; SCHUMMER und VOLLMERHAUS 1987). Die V. portae wird als das funktionelle Gefäß erachtet, da sie das venöse, nährstoffreiche Blut der Bauchorgane (Magen, Darm, Milz und Bauchspeicheldrüse) sammelt. Über die Aufteilung der V. portae gibt es verschiedene Autorenmeinungen. Laut CUQ und CUQ et al. (1965; 1965) verläuft die Vena portae von rechts nach links entlang der Porta hepatis und teilt sich in eine linke mediale paramediane, eine linke laterale und eine rechte laterale Vene auf. Analog hierzu wird die Leber in Segmente eingeteilt. Laut anderen Autoren hingegen teilt sich die V. portae nach Eintritt in die Leber durch die Porta hepatis in einen Ramus dexter und sinister auf. Der Ramus dexter spaltet sich bald in Lappen- und Segmentäste auf, der Ramus sinister geht durch die Pars transversalis in die Pars umbilicales über (SCHUMMER und VOLLMERHAUS 1987). KALT und STUMP (1993) führten eine Portographie bei 21 Hunden durch und beschreiben eine Auftrennung der V. portae im Bereich der Porta hepatis in einen linken und kürzeren rechten Ast. Der rechte Ast führte zum rechten lateralen Leberlappen und zum Processus quadratus des Lobus caudatus, der linke Ast stellte die Fortsetzung der V. portae dar mit Abzweigungen in die verbleibenden Leberlappen und den Proc. papillaris des Lobus caudatus (KALT und STUMP 1993).

Die Lappen-, bzw. Segmentäste unterschiedlicher Ordnung verteilen das Blut bis zu den Vv. interlobulares. Der Blutabfluss erfolgt über ein Sammelvenensystem. Das Kapillarblut wird von den Zentralvenen aufgenommen, die das Blut segment- und leberlappenweise an Sammelvenen weiterleiten. Diese ergießen sich in die drei Hauptvenen Vena hepatica dextra, media und sinistra. Von dort aus fließt das Blut weiter in die V. cava caudalis (SCHUMMER und VOLLMERHAUS 1987). Laut KNEISSL et al. (1997) erscheint die computertomographische Differenzierung der Leberlappen beim Hund aufgrund der stärkeren Lappung der Leber einfacher als beim Menschen.

2.3.2.2 Definition der einzelnen Kontrastmittelphasen der Leber

Entsprechend den Besonderheiten der Blutversorgung der Leber verläuft die Kontrastierung der Gefäße nach intravenöser Kontrastmittelgabe. Daraus resultieren mindestens zwei diagnostische Kontrastmittel-Perfusionsphasen, die arterielle Perfusionsphase (AP) und die portalvenöse Perfusionsphase (PVP).

Im zeitlichen Ablauf beginnt die AP in Abhängigkeit von verschiedenen injektions- und körpereigenen Faktoren kurz nach dem Erscheinen des KM-Bolus in der A. hepatica propria (KOPKA 2001). Die arterielle Phase (AP) kann in eine früh- und späte arterielle Phase unterteilt werden. Von KOPKA (2001) wird der Beginn der AP als der Zeitpunkt definiert, an dem das, ebenfalls über den Truncus coeliacus arteriell versorgte Milzparenchym, ein Enhancement von 10 HE aufweist. Als Grundlage wird eine ähnliche Perfusionsrate dieser beiden Abdominalorgane angesehen. SANDSTEDE et al. (2001) hingegen erscheint die Korrelation zwischen Leber und Milzenhancement unsicher. SANDSTEDE et al. (2001) wie auch VOGELSANG et al. (2005) definieren die arterielle Frühphase als die Phase, in der die selektive Anreicherung der Leber 20 – 25 % der Anreicherung der portalvenösen Phase beträgt. Sie begründen diese Definition mit der Blutversorgung der Leber, welche ca. 25 % des Blutes über die A. hepatica und 75 % über die V. portae erhält. Daher sollte das optimale Enhancement in der arteriellen Phase 25 % der PVP betragen (SANDSTEDE et al. 2001; VOGELSANG 2005). ZWINGENBERGER et al. (2004) starteten in ihren Untersuchungen den arteriellen Scan zu dem Zeitpunkt, als 15 % des aortalen Peaks in einer Probeinjektion (in der Aorta abdominalis) erreicht waren. KIM et al. (1998) definieren den Beginn der AP bei einer Kontrastmittelanreicherung von 100 HE in der Aorta.

Die Länge der AP wird von KOPKA (2001) über den Einstrom von Kontrastmittel über die A. hepatica, bei gleichzeitigem Fehlen einer Leberparenchymkontrastierung über die V. portae festgelegt. Das Ende der AP wird laut KOPKA (2001) mit dem Beginn eines signifikanten Einstromes von Kontrastmittel über die V. portae gleichgesetzt. Verschiedene Autoren verwenden hierzu ein Leberenhancement von 20 HE als Richtwert (KIM et al. 1998; KOPKA 2001; MEHNERT et al. 2001). FREDERICK et al. (1996) hingegen betrachten eine Parenchymanreicherung von 20 HE in der arteriellen Phase kritisch, da der Kontrast zwischen arteriell anreichernden Leberläsionen und dem Lebergewebe rückläufig ist. Jüngere Studien mit kompakter Bolusapplikation zeigten, dass die rein arterielle Phase unabhängig von der Geschwindigkeit der KM-Injektion nur 8 Sekunden andauert (PROKOP et al. 2007).

Nach dem KM-Einstrom in die Leber über die V. portae ergibt sich eine kräftigere Kontrastierung des Leberparenchyms. Diese Phase ist die PVP. In der PVP wird eine minimale Kontrastierung des Leberparenchyms von 35 - 50 HE für eine suffiziente Beurteilung gefordert (KOPKA et al. 1995a; SILVERMAN et al. 1995b; FEUERBACH et al. 1996; ZEMAN et al. 1998; KOPKA 2001). ZWINGENBERGER et al. (2004) definieren den Zeitpunkt der PVP in ihren Untersuchungen zur Dual-

Phasen-Angiographie der Leber kurz vor Erreichen des Kontrastmittelpeaks in der V. portae.

In der weiteren zeitlichen Abfolge beginnt in starker Abhängigkeit von den Injektionsparametern die Äquilibriumphase, die durch parallel verlaufende Kontrastierungskurven der Aorta abdominalis und des Leberparenchyms bestimmt ist (FOLEY 1989; COX et al. 1991; FOLEY et al. 1994; ROCHE et al. 1996; DINKEL et al. 1998). BURGNER et al. (1983) definieren die „Gleichgewichtsphase“, wenn die arteriovenöse Joddifferenz (Differenz zwischen Aorta und unterer Hohlvene) weniger als 10 HE beträgt.

Während die temporäre Abfolge der Perfusionsphasen unumstritten ist, besteht hinsichtlich des jeweiligen Start- und Endzeitpunktes dieser Kontrastierungsphasen und deren genauen klinischen Relevanz noch Uneinigkeit (KOPKA et al. 2002).

2.3.2.3 Darstellung von Leberpathologien nach Kontrastmittelgabe

Im Vergleich zur physiologischen Leberversorgung erfolgt die Versorgung eines primären oder sekundären Lebertumors zu ca. 90 % über die A. hepatica (LIN et al. 1984; RIDGE et al. 1987; ARCHER und GREY 1989; MATSUI et al. 1991; CHAUDHURI und FINK 1991; KAN et al. 1993). Allerdings folgt der Grad der Tumordurchblutung keinen streng definierten Gesetzmäßigkeiten (DARLE und LIM, Jr. 1975; VERBEKEN et al. 1991; BAKER und PELLEY 1995). Generell kann jedoch zwischen hyper- und hypovaskularisierten Tumortypen unterschieden werden (KOPKA 2001; KOPKA et al. 2002). Die meisten Primärtumore, wie auch das Leberadenom und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) und 10 – 20 % der Metastasen sind hypervaskularisiert (KOPKA et al. 2002).

In Abhängigkeit der Vaskularisation des Tumors ergibt sich auch theoretisch die Bedeutung der aufgeführten KM-Perfusionsphasen (WALKEY 1991; COX et al. 1991; SILVERMAN et al. 1995d):

1. Bei hypervaskularisierten Lebertumoren stellt sich der Tumor in der AP kontrastreich zum umgebenden Leberparenchym dar und kann in späteren Phasen isodens zum dann bereits kräftig KM aufnehmenden Leberparenchym sein, so dass eine Detektion oftmals nicht mehr gelingt.
2. Hypovaskularisierende Lebertumore weisen eine sehr diskrete KM-Anreicherung in der AP auf und sind daher in dieser Phase nicht vom umgebenden Leberparenchym zu diskriminieren. In der PVP zeigt der Tumor dagegen ein hypodenses Muster und kann somit detektiert werden (KOPKA 2001).

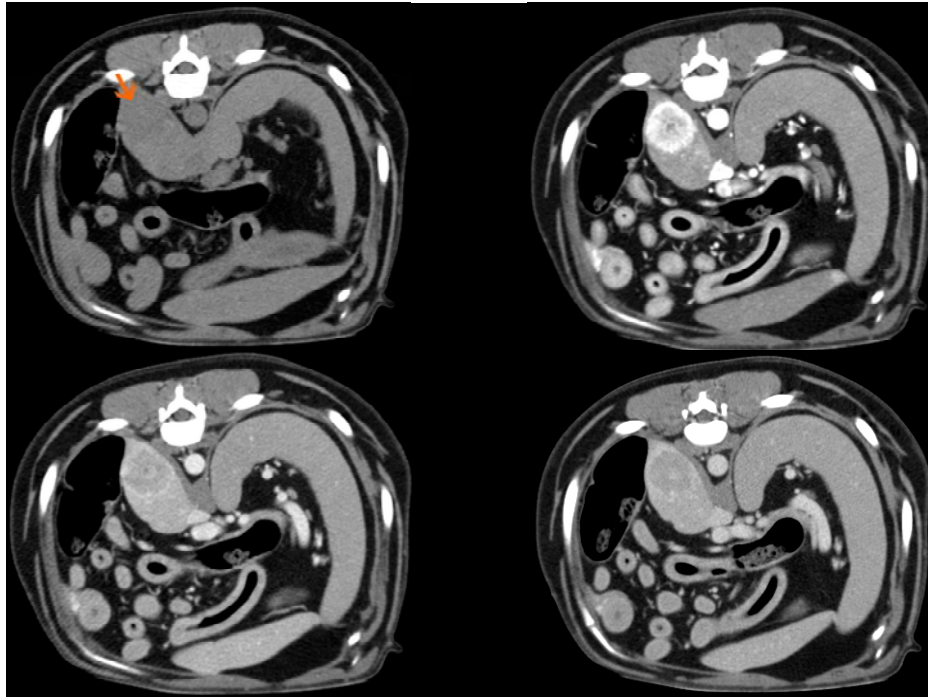


Abbildung 8: Tumornachweis in der Leber anhand eines klinischen Beispiels
(Metastase eines Insulinoms eines Patienten der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig)

1. Vor Kontrastmittelgabe lässt sich eine fokale Leberläsion abhängig von ihrer Größe und dem Dichteverhältnis zwischen Tumor und umgebendem Lebergewebe nachweisen oder bleibt verborgen. Zum Nachweis einer Läsion ist ein Mindestdichteunterschied zwischen Leber und Läsion von ca. 10 HE erforderlich (Abb. links oben).
2. Während des initialen Dichteanstiegs stammt das Kontrastmittel aus den Leberarterien. Abhängig vom Gefäßreichtum des Tumors wird die Läsion dichter oder auch nicht. In diesem Fall handelt es sich um eine deutliche arterielle Hypervaskularisation (Abb. rechts oben).
3. Der stärkste Dichteanstieg der Leber erfolgt über die Pfortader. Da Tumore in aller Regel über die Leberarterien versorgt werden, ist der Unterschied zwischen Leber und Läsion jetzt am stärksten. In dem dargestellten Fall erscheint der Tumor hypodenser als das umgebende Leberparenchym (Abb. links unten).
4. Nach dem Äquilibrium ist eine homogene Kontrastmitteanreicherung in allen Gefäßen zu verzeichnen, so dass der Tumor nicht mehr gut zu sehen ist (Abb. rechts unten).

Zusammenfassend ist zu erläutern, dass hypervaskuläre Neoplasien während der arteriellen Phase am dichtesten, bzw. am besten erkennbar erscheinen (MARCHAL et al. 1980; MARCHAL und BAERT 1992; PORTUGALLER et al. 2002). Hypovaskuläre Neoplasien können aufgrund ihrer geringen portalvenösen Blutversorgung zum Zeitpunkt des stärksten Kontrastmitteleinstroms über die Pfortader am besten differenziert werden (MARCHAL et al. 1980; COX et al. 1991; BONALDI et al. 1995; SILVERMAN et al. 1995b). Zur Erkennung von hypo- und hypervaskularisierten Leberläsionen ist eine mehrphasige Untersuchung notwendig (KOPKA et al. 2002). Wobei sich laut FOLEY et al. (2000) eine späte AP und PVP zur Datenaquisition als optimal erweist.

Im Anschluss an die portalvenöse Phase (der Äquilibriumphase) kommt es zur gleichmäßigen Kontrastierung des Leberparenchyms sowie des Lebertumors (KOPKA 2001). In dieser Perfusionsphase können sowohl hyper- als auch hypovaskularisierte Tumore leicht übersehen werden. Die Bemühungen in der CT-Diagnostik bestehen darin, eine Beendigung der Scans noch vor Beginn der Äquilibriumphase zu erreichen (KOPKA 2001). Nur in Ausnahmefällen, wie bei fibrösen Tumoren, kann diese Perfusionsphase einen diagnostischen Beitrag liefern (YOSHIKAWA et al. 1992). Fibröse Veränderungen (fibröse Tumore oder Narbengewebe) sind durch eine langsame Abflutung des Kontrastmittels gekennzeichnet (BARON 1994) und können bei einem Scan 10 - 20 Minuten nach der Kontrastmittelgabe dargestellt werden (TAKAYASU et al. 1990; YOSHIKAWA et al. 1992).

Bei Patienten mit einem hepatozellulären Karzinom (HCC) kann eine späte Kontrastmittelpase die Detektionsrate erhöhen (HABERMANN et al. 2002). Durch einen Mangel an Kupferschen Sternzellen (welche einen Teil des Kontrastmittels speichern) innerhalb eines HCC, kommt es zu einem schnelleren Auswaschen des Kontrastmittels im Bereich des Tumors und zu einer hypodensen Markierung im Vergleich zum restlichen Lebergewebe (HABERMANN et al. 2002).

Prinzipiell ist ein ähnliches Kontrastmittelanreicherungsverhalten bei neoplastischen Veränderungen der Leber beim Hund zu erwarten, allerdings gibt es zum jetzigen Zeitpunkt keine Veröffentlichungen darüber. Die intravenöse Kontrastmittelgabe zur computertomographischen Angiographie (CTA) bei Hunden ist für Gefäßanomalien (arterio-venöse Fistel und portosystemischen Shunt) beschrieben (FRANK et al. 2003; WINTER et al. 2005; ZWINGENBERGER et al. 2005a; ZWINGENBERGER et al. 2005b; BERTOLINI et al. 2006; STIEGER et al. 2007; ZWINGENBERGER und SHOFER 2007). Auch bei Katzen wird eine CTA zur Planung von Nierentransplantationen beschrieben (CACERES et al. 2008). Zahlreiche Anwendungsmöglichkeiten zur Darstellung der hepatischen Blutversorgung sind in der Humanmedizin beschrieben worden, beispielsweise die Darstellung einer Portalvenenthrombose, Varizen oder Parenchymveränderungen (USUKI und MIYAMATO 2002; BRADBURY et al. 2002a; BRADBURY et al. 2002b).

2.3.3 Untersuchungsprotokolle für Multiphasen-CT der Leber

Schnelle Spiral-CT Scanner ermöglichen einen Scan der gesamten Leber in weniger als 20 Sekunden mit zwei oder mehreren Perfusionsphasen (BARON 1994; BONALDI et al. 1995; HOLLETT et al. 1995). Mit diesen kurzen Scanzeiten erscheint es sehr wichtig, den Zeitpunkt zwischen Bolusgabe und diagnostischem Scan zu treffen (MEHNERT et al. 2001). Dies gilt auch in der Tiermedizin. Die Darstellung der Lebergefäße beim Hund (durch eine arterielle und portalvenöse Phase) erscheint essentiell bei der Diagnostik vaskulärer Erkrankungen wie portosystemische Shunts, Portalvenenthrombose und arteriovenösen Fisteln (ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004). Das Bestreben einen Scan zur exakten Zeit durchzuführen, wird allerdings durch die interindividuellen Variationen von Körpergröße, Gewicht, Herzfrequenz, Kreislaufzeit und Beeinträchtigung durch Herzerkrankungen erschwert (CLAUSSEN et al. 1984; HARMON et al. 1992; HEIKEN et al. 1993b). Unterschiedliche Verfahren können zur Erfassung des optimalen Zeitpunktes angewendet werden.

2.3.3.1 Untersuchung mit standardisierten Verzögerungszeiten

Es wurden in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen durchgeführt, um ein standardisiertes Verfahren für ein Multiphasen-CT der Leber in der Humanmedizin zu entwickeln. Die Vorteile eines Standarddelays für eine Multiphasen-CT der Leber liegen in einer einfacheren und schnellen Handhabung.

Ein Standarddelay von 20 - 35 Sekunden ist für die AP beschrieben. Für die PVP hat sich laut einiger Autoren eine Startverzögerung von 60 - 70 Sekunden durchgesetzt. PROKOP et al. (2007) empfehlen ein Delay von 60 - 90 Sekunden für die PVP (siehe Tabelle 1). In der Tiermedizin sind derzeit noch keine Untersuchungen hinsichtlich eines Standarddelays für ein Multiphasen-CT veröffentlicht.

Der große Nachteil bei einer standardisierten Untersuchung macht sich dadurch bemerkbar, dass bei individuellen Dispositionen des Patienten wie Gewicht, Herz-, Kreislauf- und Lebererkrankungen, die unterschiedliche Kontrastmittelverteilung nur ungenügend berücksichtigt werden kann. Zum Beispiel stellten HERTS et al. (1995) und FREDERICK et al. (1996) bei ihren Untersuchungen einen vom Geschlecht abhängigen Unterschied fest. Männer erreichten bei gleicher Startverzögerung eine geringere Leberanreicherung als Frauen. Weiterhin fanden verschiedene Autoren heraus, dass mit zunehmendem Gewicht das Enhancement abnimmt (HERTS et al. 1995; FREDERICK et al. 1996; PAULSON et al. 1998). HERTS et al. (1995) konnten in ihrer Studie keinen Einfluss des Alters feststellen. Laut DINKEL et al. (2003) verbessert das Bolustracking die durchschnittlichen Kontrastierungen der abdominalen und pelvinen Gefäße gegenüber einem festen Startdelay nicht. Allerdings machten sie keine Untersuchungen hinsichtlich der Leberkontrastierung.

Tabelle 1: Zusammenfassung der Zeitpunkte der arteriellen und portalvenösen Phase

Perfusionsphase	Zeit	Autoren
Arteriell	20 – 35 Sekunden nach Applikationsbeginn	(BIRNBAUM et al. 1995; FREDERICK et al. 1996; MITSUZAKI et al. 1996; FEUERBACH et al. 1996; KOPKA 2001; SANDSTEDE et al. 2001; PORTUGALLER et al. 2002; HABERMANN et al. 2002; PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b)
	9,7 – 10 Sekunden nach Applikationsende	(LEGGETT und WILLIAMS 1991; ICHIKAWA et al. 2006)
Portalvenös	60 – 70 Sekunden nach Applikationsbeginn	(HERTS et al. 1995; SILVERMAN et al. 1995d; FEUERBACH et al. 1996; DINKEL et al. 1998; SANDSTEDE et al. 2001; HABERMANN et al. 2002)
	60 – 90 Sekunden nach Applikationsbeginn	(PROKOP et al. 2007)
	20 Sekunden nach Applikationsende	(ICHIKAWA et al. 2006)

ICHIKAWA et al. (2006) verglichen die TAC (Zeitanreicherungskurven) bei Gabe von gleichen Kontrastmittelvolumina in definierten Zeiträumen (25 - 45 Sekunden) und stellten fest, dass der Peak in der Aorta immer 10 Sekunden nach Beendigung der Kontrastmittelapplikation erreicht war. Zu einem ähnlichen Zeitpunkt (9,7 Sekunden) kommen auch LEGGETT und WILLIAMS (1991) in einem Blutzirkulationsmodell. Der Peak in der V. portae und der Leber wurde bei den Untersuchungen von ICHIKAWA et al. (2006) 20 und 30 Sekunden nach dem Applikationsende erreicht.

2.3.3.2 Testbolusuntersuchungen

Diese Technik basiert auf einer intravenösen Gabe einer kleinen Menge Kontrastmittel (meist 15 – 20 % des eigentlichen Bolus) während der Durchführung einer dynamischen Niedrig-Dosis-CT (120 kV, 20 mAs) auf der Höhe der interessierenden Gefäße (CADEMARTIRI et al. 2004).

Durch eine Probeinjektion von 10 - 20 ml Kontrastmittel vor der eigentlichen Untersuchung kann mit Hilfe eines dynamischen Scans eine Zeitanreicherungskurve für das jeweilige Individuum erstellt werden (CLAUSSEN et al. 1984; KOPKA et al. 1994a). Die individuelle Scanverzögerung lässt sich, allerdings zeitaufwendig, fest-

stellen (MEHNERT et al. 2001). Zusätzlich wird die benötigte Kontrastmittelmenge und die Strahlenbelastung des Patienten erhöht (HITTMAYER und WUNDERBALDINGER 1999). Weiterhin könnten Läsionen durch die vorherige Gabe von RKM weniger sichtbar oder unschärfer werden (KOPKA et al. 1994a). Letztendlich ist es nicht bewiesen, dass ein kleiner Testbolus sicher die exakte Vorlaufzeit eines größeren Bolus voraussagen kann (MEHNERT et al. 2001). Aufgrund der geringeren Menge bleibt ein Teil des KM im venösen Kreislaufsystem zurück und wird verlangsamt und verdünnt (CADEMARTIRI et al. 2002). Die Untersuchungen von VAN HOE et al. (1995) und PLATT et al. (1999) unterstützen diese Hypothese.

Auch in der Tiermedizin erfolgten einige Studien mit Dual-Phasen-CT-Angiographien unter Zuhilfenahme einer Testbolusinjektion (THOMPSON et al. 2003; FRANK et al. 2003; ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004; ZWINGENBERGER et al. 2005a; ZWINGENBERGER et al. 2005b; ECHANDI et al. 2007; ZWINGENBERGER und SHOFR 2007).

2.3.3.3 Bolus Tracking

Als Vorlaufzeit wird die Zeitspanne zwischen dem Injektionsbeginn und dem Scanbeginn bezeichnet (WEGENER 1992b). Sie hat, wie oben beschrieben, eine starke interindividuelle Variabilität. Daher wird das optimale Zeitfenster für eine Leber-CT trotz bekannter Studien in der Humanmedizin kontrovers diskutiert (CLAUSSEN et al. 1984; BAE et al. 1998c). Eine automatische Technik wie das Bolus Tracking könnte laut MEHNERT et al. (2001) die ideale Methode darstellen, um den Zeitpunkt bis zum Scan der Leber zu individualisieren und zu optimieren (KOPKA et al. 1995a; SILVERMAN et al. 1995a).

Das Verfahren basiert auf einer Echtzeituntersuchung des Bolus während der Kontrastmittelgabe mit einer dynamischen Niedrig-Dosis-CT auf Höhe des interessierenden Gefäßes (CADEMARTIRI et al. 2004). Die eigentliche Untersuchung kann manuell oder automatisch anhand eines getriggerten Schwellenwertes gestartet werden (CADEMARTIRI et al. 2004). Auch bei der Durchführung von Abdominal-CTs bei Kindern ist das Bolus Tracking von Vorteil, da hier meistens keine standardisierte, sondern die manuelle Gabe von RKM erfolgt. FRUSH et al. (1999) beschreiben eine bessere Kontrastierung (auch der Leber) bei abdominalen CT bei Kindern unter Anwendung des Bolus Trackings. PROKOP et al. (2007b) beschreiben die Bolustriggerung effizienter als den Testbolus.

Wie auch KOPKA et al. (1996) stellten die Autoren MEHNERT et al. (2001) eine signifikant verbesserte Treffsicherheit der arteriellen Phase unter Zuhilfenahme des BT-Programms fest. Beide Autoren empfehlen das Bolus Tracking auch bei nicht kardiologisch erkrankten Patienten. KOPKA (2001) zeigte, dass bei 60% seiner Patienten ein empirisch festgelegter Scanzeitpunkt ausreichend erscheint, wobei die 40%, die ein BT benötigen, auch durch eine ausführliche Anamnese nicht zu differenzieren sind.

SILVERMAN et al. (1995b) verglichen 56 Patienten im Standardverfahren mit 53 Patienten mit Bolus Tracking für ein optimales Leberenhancement der portalvenö-

sen Phase. Für das Standardverfahren wurde eine Startverzögerung von 70 s gewählt. Die Messregionen wurden in die kranialen, mittleren und kaudalen Abschnitte der Leber gelegt. Der Schwellenwert betrug 50 HE. Es bestand ein signifikant besseres Leberenhancement mittels Bolus Tracking im Vergleich zum Standardverfahren ($p = 0,0002$). Im Vergleich zu feststehenden Startverzögerungen konnte eine signifikant konstant hohe Kontrastmittelanreicherung unter Einsparung an Kontrastmittel erreicht werden. CADEMARTIRI et al. (2004) verglichen die Anwendung eines Test-Bolus im Vergleich zur Anwendung des BT an 38 Patienten, die einer helikalen CT-Coronarangiographie unterlagen und stellten eine homogenere Anreicherung der Gefäße in den mit der BT-Technik untersuchten Patienten fest.

In einer Vergleichstudie einer transsplenischen CT-Portographie mit einer CT-Angiographie an 8 Hunden wurde zur CT-Angiographie der Triggerort in die V. portae mit einem Schwellenwert von 90 HE gelegt (EHANDI et al. 2007). Die Vorteile in der CT-Angiographie lagen laut den Autoren in einer besseren anatomischen Darstellung des vaskulären Systems und homogenerer Parenchymanreicherung in der Leber, die Nachteile in einem höheren KM-Bedarf und einer längeren Untersuchungszeit.

2.3.3.3.1 Triggerort

Das Aussuchen des Triggerortes/ ROI ist für das Erreichen einer optimalen Kontrastmittelanreicherung von erheblicher Bedeutung. Hierbei unterscheidet man einen direkten von einem indirekten Trigger (VOGELSANG 2005).

Beim direkten Trigger ist die Messregion am Zielorgan, z.B. bei einer Leberuntersuchung im Leberparenchym. Der indirekte Trigger liegt vor dem Zielorgan, z.B. Aorta abdominalis oder V. portae bei einer Leberuntersuchung. Ein indirekter Trigger vernachlässigt hämodynamische Prozesse unterhalb des Triggerortes. Gefäßstammstenosen, der Pfortaderhochdruck und nicht zuletzt der vom Gewicht abhängige mesenteriale Blutfluss werden nicht berücksichtigt. Direkte Trigger könnten wesentlich exakter sein.

Für die Triggerung der arteriellen Phase würde sich beispielsweise die Messregion im Leberparenchym eignen. KOPKA (2001) legte bei seiner Untersuchung den Triggerort ins Leberparenchym auf Höhe des Leberhilus. Theoretisch müsste beim direkten Trigger nach Erreichen des Schwellenwertes eine sofortige Datenaufzeichnung ohne Startverzögerung erfolgen, da das Enhancement in der Zielregion bereits wesentlich höher liegt als beim indirekten Trigger. Dies ist aber aus technischen Gründen nicht möglich. Ein zusätzliches Risiko einer Trigger ROI im Organparenchym ist eine Unterschreitung des Schwellenwertes, das bedeutet, dass aus unterschiedlichen Gründen der Schwellenwert nicht erreicht und der diagnostische Scan nicht gestartet wird. Alternativ kann der Dichteanstieg zu schnell erfolgen (z.B. durch ein arterielles Gefäß in der ROI) und der eigentliche Scan wird noch vor der optimalen Parenchymkontrastierung gestartet (PROKOP et al. 2007).

Zum jetzigen Zeitpunkt stellt der indirekte Trigger das technisch am geeignetste Verfahren dar. PROKOP et al (2007) empfehlen für die PV die Milz oder die Aorta als einen geeigneten Triggerort.

2.3.3.3.2 Schwellenwert/ Verzögerung

In der Literatur wurden bisher relative Schwellenwerte von 20 HE und häufig 50 HE verwendet. Lediglich SHIMIZU et al. (2000) verwendeten bei 120 Patienten einen Schwellenwert von 100 HE für die Frühphase. Das Kontrastmittelvolumen betrug 100 ml und als Flussgeschwindigkeiten wurden 2 ml/s, 2,5 ml/s und 3 ml/s eingesetzt. Die Messregion wurde in die Aorta abdominalis auf Höhe des Truncus coeliacus eingelegt. Im Durchschnitt wurde bei einer Startverzögerung von $29 \pm 3,8$ s (Bandbreite 22 – 39 s) die Datenerfassung für die Frühphase begonnen. Die portalvenöse Phase wurde jeweils 50 Sekunden nach dem Beginn der Frühphase gestartet. Bei einer hohen Flussgeschwindigkeit von 3 ml/s konnte die Startverzögerung signifikant verkürzt werden ($p < 0,01$). KOPKA et al. (1995a) setzten eine Startverzögerung von 10 Sekunden ein, allerdings mit einem relativen Schwellenwert von 20 HE. Hierbei konnten sie nur im Vergleich zum Standardverfahren ein optimales Leberenhancement nachweisen. Untersuchungen mit anderen Schwellenwerten oder Startverzögerungen wurden in dieser Arbeit nicht durchgeführt. SILVERMAN et al. (1995b) fanden eine optimale Startverzögerung bei 25 Sekunden mit einem Schwellenwert von 50 HE (direkter Trigger). Der Nachteil bisheriger Studien bestand darin, dass meist nur ein Schwellenwert verwendet und häufig der Einfluss von unterschiedlichen Kontrastmittelvolumina bzw. Flussgeschwindigkeiten auf ein optimales Leberenhancement untersucht wurde.

VOGELSANG (2005) untersuchte unterschiedliche Schwellenwerte von 50 HE, 75 HE und 100 HE bei Startverzögerungen von 5 und 10 Sekunden für die Frühphase, wobei mit einem Schwellenwert von 75 HE und einer Startverzögerung von 10 Sekunden das beste Ergebnis erzielt wurde. KOPKA (2001) legte zur Untersuchung der portalvenösen Phase eine ROI ins Leberparenchym mit dem Schwellenwert von 30 HE. PROKOP et al. (2007) empfehlen für die portalvenösen Phase einen Schwellenwert von 50 HE in der Milz oder der Aorta mit einem Delay von 15 – 20 bzw. 40 - 45 Sekunden.

In der Tiermedizin sind bisher noch keine Untersuchungen zu verschiedenen Schwellenwerten und Startverzögerungen publiziert worden.

2.3.3.4 Berechnung der Passagezeiten des Kontrastmittels

Es existieren mehrere mathematische Modelle, um die Anflutungsdynamik nach intravenöser Kontrastmittelgabe einzuschätzen. SCHAD et al. (1981) erstellten anhand einer Technetium-99-Injektion an 200 Patienten in die Antecubitalvene eine Formel für die maximale Anreicherung in den abdominalen Arterien:

$$t = 13 \cdot 60 \cdot f^{-1}$$

(wobei f der Herzfrequenz pro Minute entspricht und t der Zeitpunkt des Peaks in den abdominalen Arterien ist).

FLEISCHMANN und HITTMAYER (1999) beschreiben den Patienten als ein komplexes System, welches als „black box“ bezeichnet wird und in ein In- und Outputsystem getrennt werden kann. Wenn die intravenöse KM-Applikation als „input“ und die arterielle Anfärbung als „output“ betrachtet wird, kann eine Funktion mit Hilfe einer diskreten Fourier Transformation kalkuliert werden. Anhand der entwickelten Funktion ist eine Kalkulation der optimalen Bolusinjektion möglich. Der Nachteil dieser erstellten Funktion ist eine notwendige Testbolusinjektion, um „Patientenparameter“ bestimmen zu können und weiterhin die mathematische Anfälligkeit des Systems (HITTMAYER und WUNDERBALDINGER 1999). Andere Autoren entwickelten ein pharmakokinetisches Kompartementmodell (BAE et al. 1998a; BAE et al. 1998b; BAE et al. 2000). Basierend auf Patientencharakteristika (Gewicht, Geschlecht, Größe) wurden physiologische Kenndaten (kardialer Output und Blutvolumen) kalkuliert und die zu erwartende Verdünnung des Kontrastmittels berechnet. Es wurde eine gute Übereinstimmung zwischen den simulierten empirischen Verlaufskurven und einer humanmedizinischen Studie festgestellt (CADEMARTIRI et al. 2002).

KOPKA (2001) ermittelte in seiner Arbeit eine Gleichung für ein CT-Startdelay, in der das Patientenalter, das Körpergewicht und die Pulsfrequenz berücksichtigt wurden.

Der Zeitpunkt der arteriellen Phase der Leber wird beispielsweise mit

$$Td AP = K1 + (A \times 0,11) + (H \times 0,16) - (BW \times 0,08) - (PF \times 0,12)$$

beschrieben.

Dabei sind Td AP = Startdelay für die AP in s,

K1 = Ausgleichskonstante mit einem Wert von 4,

A = Lebensalter in Jahren,

H = Körpergröße in cm,

BW = Körpergewicht in kg,

PF = Pulsfrequenz in Schlägen pro Minute (KOPKA 2001).

2.4 Wirkungen und Dosierungen ausgewählter Anästhetika

2.4.1 Diazepam

Diazepam gehört zur Gruppe der Benzodiazepine, welche muskelrelaxierend, anxiolytisch, hypnotisch und antikonvulsiv wirken (ALEF und OECHTERING 1999; PLUMB 2005). Die Vorteile bei einer Prämedikation beim Hund liegen in den geringen Auswirkungen auf Atmung, Herz und Kreislauf, einer guten Muskelrelaxation, der antikonvulsiven Wirkung und der Potenzierung von anderen Medikamenten (ALEF und OECHTERING 1999). Daher eignet sich das Medikament auch gut bei Risikopatienten. Als Prämedikation bei gesunden Tieren wird eine Menge von 0,1 - 1,4 mg/kg intravenös empfohlen (MORGAN 1988; ALEF und OECHTERING 1999; PADDLEFORD 1999; ERHARDT und HENKE 2004). Bei Risikopatienten wie geriatrischen oder herzerkrankten Hunden wird eine Dosierung von 0,2 - 1,0 mg/kg angegeben (THURMON J.C. und BENSON 1996; ALEF und OECHTERING 1999; GROSS 2001)

2.4.2 Xylazin und Ketamin

Xylazin ist ein α_2 -Agonist und ist sowohl als Analgetikum, als auch als Sedativum und Muskelrelaxans klassifiziert (GROSS 2001). Unerwünschte Wirkungen sind eine Atem- und Kreislaufdepression (ALEF und OECHTERING 1999). Da Xylazin physikalisch kompatibel mit anderen Substanzen, unter anderem Ketamin ist (AMEND et al. 1972), sind Kombinationsanästhesien sehr beliebt und auch in einer „Mischspritze“ möglich.

Ketamin ist ein Racemat bestehend aus den beiden Enantiomeren S-Ketamin und R-Ketamin. Es bewirkt als Monoanästhetikum eine dissoziative Anästhesie, die als ein unvollständiger Bewusstseinsverlust mit fehlender Assoziations- und Kooperationsfähigkeit bezeichnet werden. Die sympathomimetische Wirkung des Ketamins mindert die durch Xylazin verursachte Bradykardie und AV-Blöcke (LIN 1996). Die Injektionsanästhesie mit Ketamin, Xylazin und Diazepam ist bei alten Hunden mit kardiovaskulären Problemen, Epileptikern oder traumatisierten Hunden gut geeignet (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING G.U. 1993). ALEF et al. (1999) empfehlen für eine Kurznarkose mit einer Ketamin-Xylazin-Kombination beim Hund 0,3 mg/kg Xylazin zusammen mit 3,0 mg/kg aus einer „Mischspritze“, sofort nach der Prämedikation mit 0,5 - 1 mg/kg Diazepam und 0,02 - 0,05 mg/kg Atropin intravenös zu applizieren. Der Vorteil der vorherigen Diazepamgabe liegt in einer Dosisreduktion des Xylazins von bis zu 50% und einer Potenzierung der Wirkungen von Ketamin und Xylazin (ALEF und OECHTERING 1999).

2.4.3 Medetomidin

Medetomidin ist wie Xylazin ein α_2 -Agonist, weist aber eine stärker ausgeprägte Wirkung mit einer 100-fach höheren Affinität für α_2 -Rezeptoren auf (VIRTANEN et al. 1988). Daher ist für eine Sedation eine viel geringere Dosierung notwendig. Erwünschte Wirkungen wie Sedation, Analgesie, Muskelrelaxation und Anxiolyse (TRANQUILLI und BENSON 1992; GREENE 1999) gehen mit unerwünschten Wir-

kungen auf das kardiovaskuläre System wie Bradykardie, Arrhythmien, Hyper- und Hypotension und einer erniedrigten Herzleistung einher. Sedative Dosen führen meist zu einer Erhöhung des Blutdrucks. ALEF et al. (1999) und SCHMIDT-OECHTERING et al. (1995) empfehlen unter anderem 10 - 40 µg/kg Medetomidin und 0,25 - 0,5 mg/kg l-Methadon intravenös und bei Bedarf eine Vertiefung mit 0,2 - 0,4 mg/kg Diazepam als Injektionsanästhesie oder Einleitung einer Inhalationsanästhesie für längere und stark schmerzhaft Eingriffe. Aufgrund der ausgeprägten Atem- und Kreislaufdepression ist diese Kombination nicht für Risikopatienten geeignet (ALEF und OECHTERING 1999).

2.4.4 l-Methadon

Das morphinartige Analgetikum ist aus Levomethadon- und Fenpipramid-Hydrochlorid zusammengesetzt. Levomethadon bewirkt eine zentrale Analgesie und hat keine bis geringe Kreislaufeffekte (ALEF 2002). Fenpipramid-Hydrochlorid wirkt parasymphatomimetisch (ALEF 2002). ALEF et al. (1999) empfehlen für eine Narkoseeinleitung/Prämedikation für längere Eingriffe unter anderem 0,25 - 0,75 mg/kg l-Methadon und 0,5 - 1 mg/kg Diazepam intravenös. Die Vorteile sind eine sehr gute, auch postoperative Analgesie, die Potenzierung anderer Anästhetika und die Einsetzbarkeit bei Risikopatienten. Nachteilig ist eine dosisabhängige, relativ starke Atemdepression (ALEF und OECHTERING 1999). Zur Aufrechterhaltung der Narkose kann gegebenenfalls 3 mg/kg Ketamin und 0,3 mg/kg Xylazin in einer Mischspritze intravenös nachappliziert werden (ALEF und OECHTERING 1999).

2.4.5 Isofluran

Das zu der Wirkstoffklasse der Ether zugehörige Inhalationsanästhetikum wirkt hypnotisch und nicht analgetisch (ALEF und OECHTERING 1999). Es weist eine dosisabhängige atem- und kreislaufdepressive Wirkung auf (ALEF und OECHTERING 1999). Die Atemdepression entsteht durch die Wirkung auf das medulläre Atemzentrum (HIKASA et al. 1997). Isofluran ist ein potenter Vasodilatator und bewirkt eine Abnahme des peripheren Widerstands sowie des arteriellen Blutdrucks (ALEF und OECHTERING 1999). Eine Hypotension entsteht dosisabhängig zur Vasodilatation (PLUMB 2005). Die Herzfrequenz wird im Gegensatz zu anderen Inhalationsanästhetika nicht vermindert, sie bleibt stabil, vereinzelt ist die Frequenz sogar erhöht (BAXTER DEUTSCHLAND GMBH 2008). Der Blutfluss zur Leber wird mit Isofluran weniger negativ beeinflusst als mit Halothan (GELMAN et al. 1984; PLUMB 2005). Zusätzlich hat es keine hepatotoxische Wirkung (DALE und BROWN 1987). Deshalb sollte bei Risikopatienten mit einer Hepatopathie Isofluran angewendet werden (GELMAN et al. 1984; PLUMB 2005). Zur Erhaltung der Anästhesie nach intravenöser Narkoseeinleitung empfehlen ALEF und OECHTERING (1999) 0,5 - 3 Vol.%.

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Patientenauswahl

Die Untersuchungen werden an 145 Hunden aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig durchgeführt. Bei den untersuchten Tieren handelt es sich um 59 männliche, 51 weibliche, 18 männliche, kastrierte und 17 weibliche, kastrierte Hunde. Das durchschnittliche Alter der Hunde beträgt 60 Monate (6 – 190 Monate); die durchschnittliche Körpermasse 28,4 kg (4 – 80 kg). Die Rassezugehörigkeit, das Geschlecht, das Alter, die Körpermasse und die Art der Narkoseeinleitung der Tiere sind den Tabellen im Anhang zu entnehmen.

Von der Untersuchung ausgeschlossen werden Hunde mit Körpermassen kleiner als 4 kg, wegen der Gefahr eines zu hohen Kontrastmittelvolumens pro Zeiteinheit in die V. cephalica antebrachii. Tiere, bei denen die Kontrastmittelapplikation nicht durch eine 20-Gauge-Flexüle in der V. cephalica antebrachii möglich ist, werden wegen mangelnder Vergleichbarkeit ausgeschlossen. Hunde, bei denen aus unterschiedlichen Gründen ein anderes Narkoseregime durchgeführt wird, werden ebenfalls von der Untersuchung ausgeschlossen.

3.2 Untersuchungsgruppen

Die 145 Hunde werden abhängig von der Indikation der Untersuchung in drei Gruppen eingeteilt.

1. Tiere, bei denen aus diagnostischen Gründen eine arterielle Phase der Abdominalorgane benötigt wird, werden mit Bolus Tracking in der früharteriellen Phase untersucht. Dies sind vor allem Tiere mit der Indikation der Detektion und Differenzierung von abdominalen Neoplasien.
2. Tiere bei denen eine portalvenöse Phase notwendig ist werden mit Bolus Tracking in der portalvenösen Phase untersucht. In dieser Gruppe sind beispielsweise Patienten mit Verdacht auf einen portosystemischen Shunt.
3. Tiere, bei denen ausschließlich eine späte Phase diagnostisch ausreichend, oder eine Untersuchung der Leberperfusion indiziert ist, unterliegen einer dynamischen Untersuchung. Dies sind vor allem Tiere mit dem Verdacht auf einen ektopen Ureter mit einer Ausscheidungsurographie.

Die Kenndaten der Tiere der verschiedenen Gruppen sind in Tabelle 2 und in den Tabellen im Anhang aufgeführt.

Tabelle 2: Kenndaten der Tiere der verschiedenen Gruppen

Gruppe früharterielle Phase (FAP), Gruppe portalvenöse Phase (PVP), Gruppe Dynamische Untersuchung (DU)

Gruppe	Anzahl	m	W	mk	Wk	Alter in Monaten \pm SD	Körper- masse in kg \pm SD
FAP	64	25 (39%)	22 (34%)	10 (16%)	7 (11%)	96,5 \pm 43,2	28,1 \pm 14,5
PVP	42	17 (41%)	16 (38%)	6 (14%)	3 (7%)	56,3 \pm 44,2	28 \pm 11,5
DU	39	20 (51%)	12 (28%)	2 (8%)	5 (13%)	80,6 \pm 56,6	29 \pm 12,3

Gruppe früharterielle Phase (Gruppe FAP)

In dieser Gruppe sind 64 Hunde. Aus diagnostischen Gründen ist eine früharterielle Phase unter Anwendung des „Bolus Tracking“ gefordert. Die Interessenregion (ROI) wird im Aortenlumen auf Höhe des kranialen Leberpols platziert. Der diagnostische Scan erfolgt nach der Überschreitung des absoluten Schwellenwertes von 100 HE. Die Zeit, die benötigt wird, um diesen Schwellenwert zu überschreiten, wird dokumentiert.

Gruppe portalvenöse Phase (Gruppe PVP)

Dieser Gruppe sind 42 Tiere zugehörig. Aus diagnostischen Gründen ist bei den betroffenen Tieren eine Untersuchung der Leber in der PVP ausreichend. Im Programm „Bolus Tracking“ wird die ROI in die V. portae gelegt und die Untersuchung bei der Überschreitung des absoluten Schwellenwertes von 100 HE ausgelöst. Wie in der Gruppe FAP wird der Zeitpunkt, bei dem der Schwellenwert überschritten ist, dokumentiert.

Gruppe dynamische Untersuchung (Gruppe DU)

Diese Gruppe setzt sich aus 39 Tieren zusammen. Bei den Hunden wird eine dynamische, kontrastmittelgestützte Untersuchung (DU) mit dem „Perfusionsprogramm“ durchgeführt. Das Programm wird bei Beginn der Kontrastmittelgabe gestartet und ein axialer Scan über einen Zeitraum von 40 – 90 Sekunden auf Höhe des kaudalen Leberpols ausgeführt. Im Schnittbild ist sowohl die Leber, als auch ein Teil der Milz abgebildet. Die Zeit-Anreicherungskurve wird anschließend für verschiedene Regionen (Aorta, V. portae, Leberparenchym) erstellt und ausgewertet.

3.3 Technik

3.3.1 Computertomograph

Die Untersuchungen werden mit dem Ganzkörper-CT Mx8000 IDT 6³ (Brilliance CT 6) durchgeführt. Das Messprinzip des Systems erfolgt mit einem Detektor und einer Röhre, wobei eine kontinuierliche Rotation von Röhre und Detektorkranz gegeben ist. Bei der Röntgenröhre handelt es sich um eine rotierende Graphitverbund-Drehanodenröhre mit 6,5 MHz und einem fokalen Spot von $0,6 \times 1 \text{ mm}^2$ und $1,1 \times 1,5 \text{ mm}^2$. Der größtmögliche Betriebswert der Röntgenröhre wird bei einer maximalen Röhrenleistung von 60 KW bei 120 kV und 500 mA mit einer Sekunde Scanzeit angegeben. Die Eigenfilterung des Systems (DIN 6815) ist nicht änderbar und weist ein Äquivalent $\leq 4,1 \text{ mm}$ auf. Die Schichtdicken sind mit 0,75 – 1,5 – 3,0 mm bei axialen Scans und mit 0,8 – 1,0 mm bei Spiralscans wählbar. Der effektive Durchmesser der Gantryöffnung beträgt 70 cm. Der Brennfleckabstand zum Scanzentrum beträgt 57 cm. Der Strahlenöffnungswinkel beträgt 52°.

3.3.2 Kontrastmittelpumpe

Zur automatischen Kontrastmittelapplikation wird die Injektionspumpe Injektron 82 Medtron^{®4} benutzt. Das Gerät ist zur Kontrastmittelinjektion in der Angiographie und der Computertomographie geeignet (MEDTRON 2005) und wird im CT-Betriebsmodus mit der Programm-Nr. HP 500D benutzt. Die eingebrachte Kontrastmittelspritze (pelicangio^{®5}) fasst ein Volumen von 200 ml. An die Pumpe wird eine Infusionsleitung Luer Lock⁶ mit 150 cm Länge angeschlossen.

3.4 Patientenmonitoring

3.4.1 Narkoseüberwachung

Die Narkoseüberwachung aller untersuchten Tiere während der computertomographischen Untersuchung erfolgt über einen Datex Kompaktmonitor AS/3^{TM7}. Zur Messung der Herzfrequenz wird das Elektrokardiogramm mit einer Aufzeichnungsgeschwindigkeit von 25 mm/s kontinuierlich dargestellt. Bei der vorliegenden Untersuchung wird stets auf ein auswertbares Elektrokardiogramm zur Bestimmung der Herzfrequenz geachtet. Die Krokodilklemmen für die elektrokardiographische Untersuchung werden im Thoraxbereich der zu untersuchenden Tiere so angelegt, dass es bei der computertomographischen Untersuchung nicht zu Artefakten im Bereich der Leber kommen kann. Die Ableitungen werden angehängt an die bipolaren Ableitungen nach EINTHOVEN angelegt. Die rote Ablei-

³ Cleveland (Ohio)

⁴ Hauptstr. 255 D-66128 Saarbrücken

⁵ SEPAT, ingeniere Medicate des Liquides, 135, Monte Neure, 69540 Irigny-France

⁶ Becton Dickinson GmbH, Heidelberg

⁷ Datex-Engstrom Division, Helsinki, Finnland

tung wird in der rechten Achselregion, die gelbe in der linken Achselregion und die grüne Neutralelektrode lateral am linken Thorax nach Anfeuchten des Fells mit Alkohollösung angeklemt. Der Zeitpunkt der Kontrastmittelgabe wird im Narkoseprotokoll dokumentiert (setzen eines „Marks“) und die Herzfrequenz zu diesem Zeitpunkt protokolliert.

Die Pulsoxymetrie erfolgt über einen auf der Zunge des Tieres aufgesetzten Fingersensor⁸. Die Kapnographie wird über ein Atemwegsgasmessmodul AS/3^{TM9} in Kurvenform aufgezeichnet, in welches das Atemwegsgas über einen Gasprobenschlauch geleitet wird.

3.5 Anästhesie

Alle Tiere werden einer allgemeinen klinischen Untersuchung unterzogen und in Abhängigkeit davon in ASA-Gruppen nach GILROY (1992) eingeteilt. Nach Schur und Desinfektion einer der Vordergliedmaßen wird ein peripher venöser Zugang (G20 Venenkatheter¹⁰; Durchmesser 1,1 mm, Länge 33 mm) in eine der beiden Vv. cephalicae antebrachii gelegt und mit einem Klebeband fixiert.

Die Wahl der Anästhetika ist von der Einteilung in die ASA-Gruppe und der weiteren Diagnostik und Therapie (bspw. Operation, Endoskopie) abhängig.

- Bei 84 Tieren erfolgt die Narkoseeinleitung intravenös mit 0,5 - 0,75 mg/kg Levomethadon (L-Polamivet^{®11}) und 0,5 mg/kg Diazepam (Faustan^{®12}).
- Bei 54 dieser Tiere ist eine Vertiefung dieser Narkose mit einer Ketamin (Ketavet^{®13})/ Xylazin[®] (Xylazin^{®14}) Mischung (2 / 1) bis zur Toleranz der Intubation notwendig.
- Bei 35 Hunden wird die Toleranz der Intubation mit 0,5 mg/kg Diazepam, 0,02 - 0,05 mg/kg Atropin (Atropinsulfat B.Braun^{®15} 0,5 mg/ml) und Ketamin, 3 mg/kg mit Xylazin, 0,3 mg/kg (Ketamin-Xylazin-Mischspritze) erreicht.
- Bei 19 Tieren erfolgt die Narkoseeinleitung mit 10 µg/kg Medetomidin (Dormitor^{®16}) und 0,5 mg/ kg Levomethadon. Wenn nötig erfolgt eine Vertiefung mit max. 0,5 mg/kg Diazepam und ggf. mit einer Ketamin/ Xylazin Mischung (2/1) bis zur Toleranz der Intubation.

⁸ Ohmeda OxyTip+[®] GE Healthcare Finland Oy

⁹ Datex-Engstrom Division, Helsinki, Finnland

¹⁰ Vygonyle T, VYGON GmbH & Co. Kg, POB 1634, D52017 Aachen

¹¹ Intervet Deutschland GmbH, Unterschleißheim

¹² Temmler Pharma GmbH & Co.KG, Marburg

¹³ Pharmacia GmbH, Karlsruhe

¹⁴ Albrecht GmbH, Aulendorf

¹⁵ B.Braun Melsungen AG, Melsungen

¹⁶ Pfizer GmbH, Karlsruhe

Tabelle 3: Anzahl der Tiere pro Narkosegruppe mit prozentualen Anteil innerhalb der Gruppe

Gruppe früharterielle Phase (FAP), Gruppe portalvenöse Phase (PVP), Gruppe Dynamische Untersuchung (DU)

Narkosegruppe Ketamin/ Xylazin (KX); Narkosegruppe Diazepam, Polamivet, Ketamin, Xylazin (DPKX); Narkosegruppe Diazepam, Polamivet (DP), Narkosegruppe Medetomidin (Med)

Gruppe	KX	DPKX	DP	Med
FAP	15 (23,4 %)	29 (45,3 %)	13 (20,3 %)	7 (10,94 %)
PVP	17 (40,5 %)	8 (19,1 %)	11 (26,6 %)	6 (14,3 %)
DU	9 (23,1 %)	18 (46,2 %)	6 (15,4 %)	6 (15,4 %)

Die Applikation der Anästhetika erfolgt durch eine Bolusgabe, wobei bei einigen Tieren eine anschließende Vertiefung der Narkose mit Ketamin und Xylazin (s.o.) erforderlich ist. Hierbei erfolgt die Nachdosierung nach Bedarf. Aus praktischen Gründen werden die Tiere frühestens 10 Minuten nach der Einleitung in der CT untersucht (räumliche Distanz). Wenn nötig wird in diesem Zeitraum die Narkose mit intravenöser Gabe von Ketamin und Xylazin aufrechterhalten. Wobei die Gruppe DP davon ausgenommen ist.

Alle Tiere werden mit Tuben nach Magill¹⁷ der Größe 6 - 10 intubiert und die Narkose in Form einer Inhalationsanästhesie mit dem Narkosegerät Cicero¹⁸ aufrechterhalten. Als Narkosegas wird Isofluran¹⁹ (1,5 - 2,5 Vol.%) mit Sauerstoff (mind. 5 ml/kg/min) als Trägergas verdampft. Die beatmeten Tiere werden mit einem Hubvolumen von circa 15 ml/kg Körpermasse so beatmet, dass der Kohlendioxiddruck zwischen 3,0 und 5 Bar liegt. Zur maschinellen Narkoseüberwachung steht ein Datex Kompaktmonitor AS/3TM zur Verfügung. Während der computertomographischen Untersuchung wird die Hauptstromkapnographie, Pulsoximetrie, Pulsplethysmographie und Elektrokardiographie aufgezeichnet.

Alle Tiere, bei denen die portalvenöse Phase gefahren wird oder die eine dynamische Untersuchung erhalten, werden kurz vor der Untersuchung hyperventiliert. Dabei wird der mittels Kapnographie gemessene Kohlendioxidgehalt auf 3,5 Vol.% gebracht. Während der darauffolgenden Apnoephase wird das Berner Ventil des Narkosegerätes auf Spontanatmung gestellt.

¹⁷ Mallinckrodt, Service and Trading GmbH, Bremen

¹⁸ Dräger Medical Deutschland GmbH, Lübeck

¹⁹ Isofluran®, Baxter Deutschland GmbH, Unterschleißheim

3.6 Nativ-CT

Die Tiere werden in Brust-Bauchlage mit „head first“ (Kopf in Richtung Röhre) auf der Patientenliege gelagert. Es wird darauf geachtet, dass die Gliedmaßen aus dem Untersuchungsbereich verbracht werden, um Überlagerungsartefakte durch die Gliedmaßen auszuschließen.

Zu Beginn der Untersuchung werden zwei „Surveys“ (Übersichtsbilder) des Thorax und des Abdomens gefahren. Diese Topogramme werden ggf. zur Korrektur der Lagerung benutzt und dienen der Planung der weiteren Untersuchungen. Die Schichten werden in Form von „cut-lines“ in das Topogramm gezeichnet und der Breite und Höhe des Patienten angepasst. Der native Scan beginnt an der Apertura thoracis und reicht bis in den kaudalen Lendenwirbelbereich. Die Parameter der Untersuchung sind im Anhang aufgeführt.

3.7 Kontrastmittelgestützte Untersuchung

3.7.1 Kontrastmittelapplikation

In dieser Arbeit wird das nichtionische monomere Kontrastmittel Imeron® 300 Bracco verwendet. Die Kontrastmittelapplikation erfolgt mit der Injektionspumpe Injektron 82 Medtron® in die rechte oder linke V. cephalica antebrachii durch eine Infusionsleitung Luer-Lock und eine 20 Gauge Kanüle. Im Anschluss an die Patientenlagerung wird der Sitz der Flexüle kontrolliert und der Infusionsschlauch fixiert. Das Kontrastmittel wird mit einer Menge von 600 mg Jod/kg (entspricht 2 ml/kg Körpermasse) dosiert. Die Infusionsgeschwindigkeit beträgt unabhängig der Körpermasse 3 ml/s. Aus Sicherheitsgründen ist ein Abschalt Druck von 15 Bar vorgegeben. Nach einer Verzögerungszeit von 10 Sekunden wird die Applikation automatisch gestartet. Dies erlaubt den ausführenden Personen das Kennzeichnen des „Marks“ im Narkoseprotokoll und das Verlassen des Scanraumes. Zu Beginn der Kontrastmittelapplikation leuchtet ein Licht an der Injektionspumpe auf, welches als Startsignal für die CT-Untersuchung genutzt wird.

3.7.2 Untersuchung mit dem Programm Bolus Tracking (BT)

Zum besseren Verständnis wird der zeitliche Ablauf der Untersuchung mit Bolus Tracking stichpunktartig erläutert.

- | |
|---|
| 1. <i>Der Survey der Nativuntersuchung wird zur weiteren Planung aufgerufen</i> |
| 2. <i>Planung eines axialen Schnittbildes auf Höhe des kranialen oder kaudalen Leberpols (siehe Abb. 9)</i> |

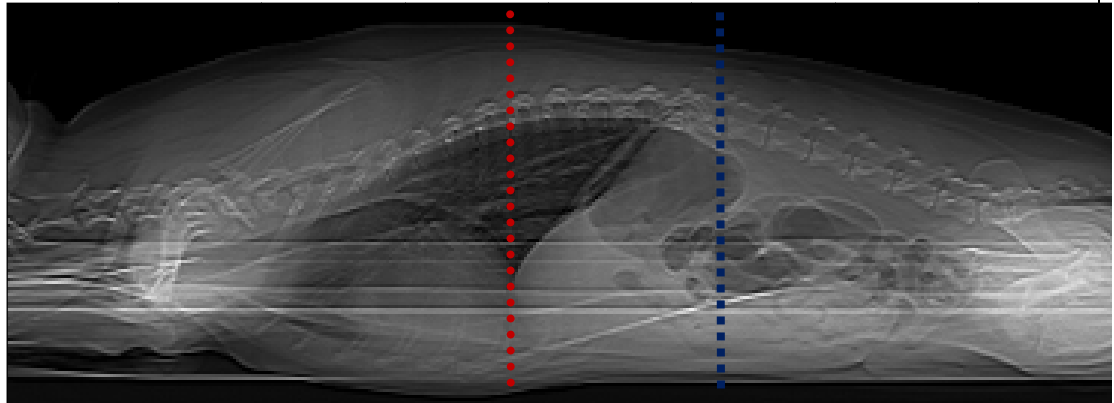


Abbildung 9: Lokalisation des Axialscans

für die FAP und PVP der mit dem BT gemessenen Tiere beispielhaft an einem Survey gezeichnet. Die erste gepunktete Linie kennzeichnet die Lage der ROI für die früharterielle Phase, die zweite gestrichelte Linie die Lage der ROI für die portalvenöse Phase.

3. Scan des geplanten axialen Schnittbildes

4. Positionierung einer ROI im Gefäßlumen der Aorta oder der V. portae im Schnittbild (siehe Abb. 10 oder 11)

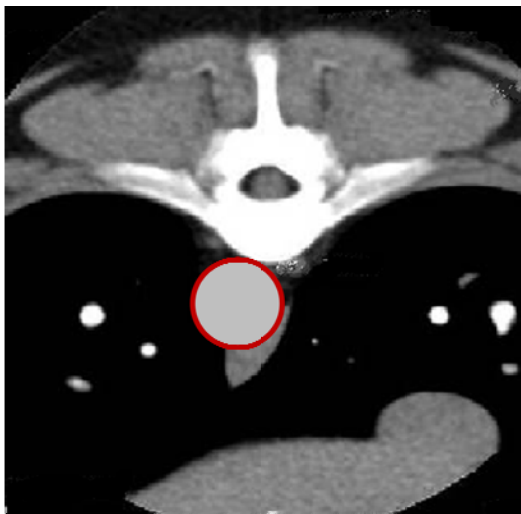


Abbildung 10: Beispielhafte Darstellung der ROI in der Aorta

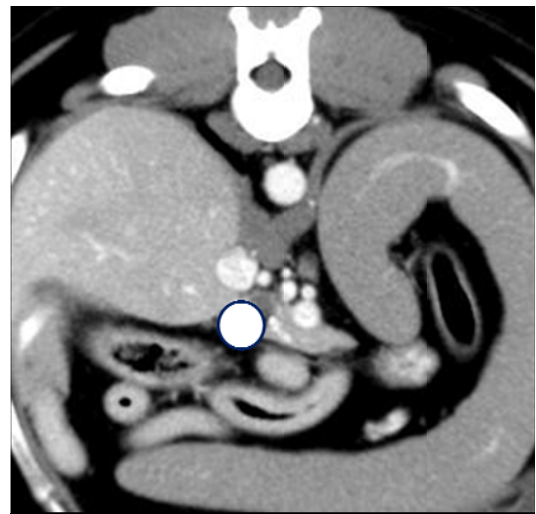


Abbildung 11: Beispielhafte Darstellung der ROI in der V. portae

5. Beginn der Kontrastmittelapplikation und zeitgleicher Beginn des dynamischen, axialen Scans mit Messung der Kontrastmittelanreicherung in HE im Gefäßlumen (Parameter siehe Tabelle 14 im Anhang)

6. Automatisches Auslösen des diagnostischen, helikalen Scans bei Überschreitung des Schwellenwertes (Parameter siehe Tabelle 15 im Anhang)

7. Ablesen und Dokumentieren der Zeit, welche bis zum Überschreiten des Schwellenwertes benötigt wurde (siehe Abb.: 6)

Gruppe früharterielle Phase (FAP)

Die Überschreitung des Schwellenwertes von 100 HE in der Aorta wird als Beginn der früharteriellen Phase definiert. Anhand des Surveys wird die Lage des axialen Schnittbildes kranial des Leberpols geplant (siehe Abb. 9). In dem entstehenden Schnittbild wird die ROI in der Aorta (den gesamten Gefäßquerschnitt ausfüllend) platziert (siehe Abb. 10). Der dynamische Axialscan (Parameter siehe Tabelle 14) wird zeitgleich mit dem Beginn der Kontrastmittelapplikation manuell gestartet. Alle 2,25 Sekunden wird die Kontrastmittelanreicherung in der Aorta automatisch gemessen und nach Überschreitung des Schwellenwertes von 100 HE in der Aorta wird der diagnostische, helikale Scan der Leber automatisch begonnen (Parameter siehe Tabelle 15). Nach abgeschlossener Untersuchung wird die Zeit, die bis zum Überschreiten des Schwellenwertes benötigt wurde, dokumentiert.

Gruppe portalvenöse Phase (PVP)

Eine Überschreitung des Schwellenwertes von 100 HE in der V. portae auf Höhe des kaudalen Leberpols wird als Beginn der portalvenösen Phase der Leber definiert. Anhand der Surveys wird die Scanregion im Bereich des kaudalen Leberpols bestimmt (Siehe Abb.11). Auf dieser Höhe erfolgt ein Axialschnitt, anhand dessen die ROI in die V. portae platziert wird. Da die Lokalisation der V. portae von den Atem- und Zwerchfellbewegungen beeinflusst werden kann, erfolgt die ganze Untersuchung in einer Apnoephase. Diese wird, wie oben beschrieben, durchgeführt und beginnt direkt vor Durchführung des ersten Axialscans. Der dynamische Axialscan wird auch hier zeitgleich mit dem Beginn der Kontrastmitteldosis gestartet und der diagnostische Scan bei Überschreitung des Schwellenwertes ausgelöst. Nach abgeschlossener Untersuchung wird die Zeit, die bis zum Überschreiten des Schwellenwertes benötigt wurde, dokumentiert.

3.7.3 Dynamische Untersuchung (DU)

Anhand der nativen Untersuchung des Abdomens wird die Höhe des Scans aufgesucht, bei der die V. portae, das Leberparenchym und das Milzparenchym in einem Schnittbild ersichtlich sind (siehe Abb. 12). Der Start der Untersuchung wird zeitgleich manuell mit dem Start der Kontrastmitteldosis in Apnoephase durchgeführt. Die Untersuchung erfolgt über 40 bis 90 Sekunden. Die Parameter der Untersuchung sind in Tabelle 16 im Anhang aufgeführt.

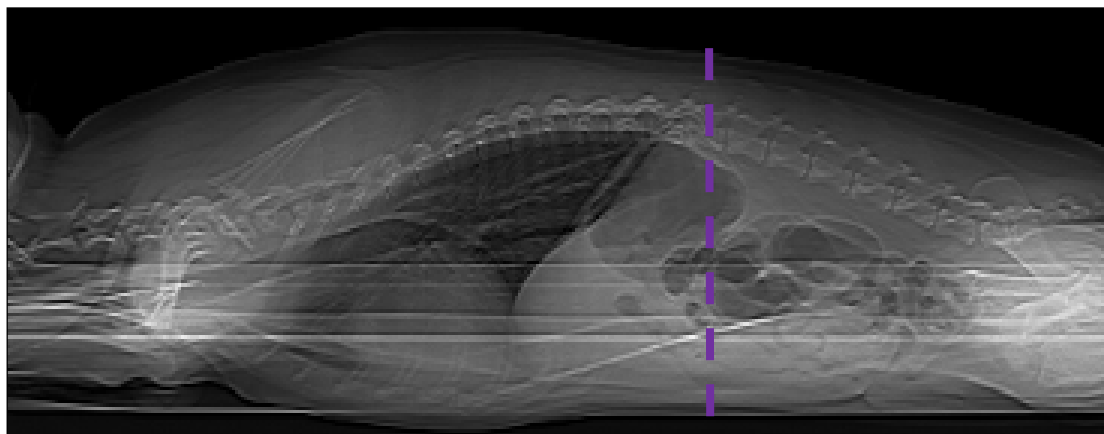


Abbildung 12: Lokalisation des Axialscans für die DU beispielhaft an einem Survey

Die gestrichelte Linie kennzeichnet die Lage des Axialscans bei der Dynamischen Untersuchung.

3.8 Dokumentation und Auswertung

3.8.1 Früharterielle und portalvenöse Phase (Bolus Tracking)

Alle Zeitanreicherungskurven (TAC-Kurve siehe Abb. 4), die aufgezeichnet werden, werden über DICOM (Digitam Imaging and Communications in Medicine) automatisch im PACS (Picture Archiving and Communication System) abgelegt und der Zeitpunkt, an dem der Schwellenwert von 100 HE in Aorta/ V. portae überschritten ist, wird dokumentiert.

3.8.2 Dynamische Untersuchung (DU)

Die dynamische Untersuchung wird im Programm „Test Injection Bolus Timing“ ausgewertet. Eine Untersuchung mit fehlerhafter Datenaquisition wird von der Auswertung ausgeschlossen. Der Bildausschnitt wird so vergrößert, dass eine exakte Lokalisation der ROI möglich ist. Es werden ovale ROIs in Aorta und V. portae gelegt und deren Größe an das Gefäßlumen angepasst. Wenn die V. portae nicht in jedem Schnittbild dieselbe Lage aufweist, wird die ROI so verkleinert, dass sie in jedem Schnittbild im Lumen liegt. Anhand der TAC wird der Zeitpunkt bestimmt, bei dem 100 HE in der Aorta und der V. portae erreicht worden sind (FAP und PVP). Desweiteren wird der Zeitpunkt des aortalen und portalen Peaks (PETA und PETP Peak Enhancement Time Aorta/ Porta) bestimmt und die maximale Anreicherung in HE zu diesem Zeitpunkt.

Anhand zusätzlicher ovaler ROIs im Leberparenchym werden die Zeitpunkte bestimmt, bei denen ein relatives Leberenhancement von 10 HE, 20 HE und 35 HE feststellbar sind (Beginn AP 10 und Ende AP 20 der arteriellen Phase und Beginn PVP 35 der portalvenösen Phase im Leberparenchym). Die Lage der ROIs wird, wenn möglich, an drei verschiedenen Stellen gewählt - unter Ausschluss sichtbarer

Gefäße. Tiere mit pathologischen oder fraglichen Leberbefunden werden bei der Auswertung des Leberenhancements ausgeschlossen.

Weiterhin erfolgt eine subjektive Bestimmung der Äquilibriumphase, welche zu dem Zeitpunkt definiert wird, zu dem die Kurven in der TAC von Aorta und dem Leberparenchym parallel verlaufen. Alle Messungen werden drei Mal wiederholt und der Mittelwert (FAP, PVP, PETA und PETP) bzw. der Median (AP 10, AP 20 und PVP 35 und Äquilibriumphase) der Messungen werden bestimmt.

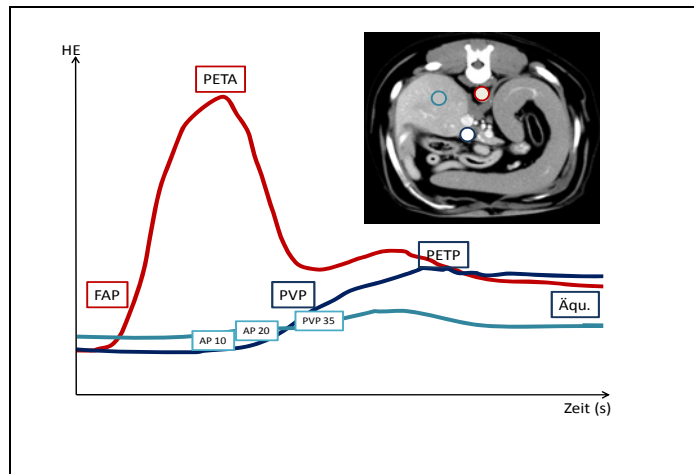


Abbildung 13: Graphische Darstellung der gemessenen Zeitpunkte in der dynamischen Untersuchung anhand einer Zeit-Dichte-Kurve eines Kontrastmittelscans eines Hundes. Die gemessenen Zeitpunkte sind zur besseren Vorstellung mit der dazugehörigen Interessenregion im CT-Schnittbild eingezeichnet.

3.8.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenzen werden mit einem Kompaktmonitor AS/3²⁰ aufgezeichnet und retrospektiv ausgewertet. Zu Beginn der Kontrastmittelgabe wird eine Markierung gesetzt und die Frequenz zu diesem Zeitpunkt ausgewertet. Alle Narkoseprotokolle werden nach der Beendigung der Narkose zusätzlich ausgedruckt. Einige Herzfrequenzen wurden als direkter Zahlenwert aus dem System übernommen, ein anderer Teil musste vom ausgedruckten, automatischen Narkoseprotokoll abgelesen werden. Bei 125 Patienten wurde die Herzfrequenz erfasst.

3.9 Statistische Methoden

Die erfassten Daten wurden in die Datenmatrix des Programms SPSS²¹ eingegeben und statistisch ausgewertet. Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wird diese Voraussetzung mit dem

²⁰ GE Healthcare, Freiburg

²¹ SPSS 15.0 für Windows, SPSS GmbH Software, München

Kolmogorov-Smirnov-, bzw. dem Shapiro-Wilkoxon-Test geprüft. Die Mittelwerte der Variablen „Zeit“, sowie das 95% Konfidenzintervall werden ermittelt. Das 95% Konfidenzintervall besagt, dass bei gegebener Stichprobe die wahre Mittelwertdifferenz in der Grundgesamtheit mit einem p von 95% innerhalb der angegebenen Grenzen (obere und untere Grenze) liegt (PROSPESCHILL 2001).

Die Lageparameter der „Zeiten“ werden graphisch in Form von „Boxplots“ dargestellt. Für jede Gruppe ist eine grau schraffierte Box abgebildet, die unten vom ersten und oben vom dritten Quartil begrenzt wird und 50 % der Stichproben enthält. Die schwarze Linie innerhalb dieser Box beschreibt den Median. Die als „Whiskers“ bezeichneten, von der Box ausgehenden Striche kennzeichnen durch ihre Endpunkte den größten und den kleinsten Wert, der nicht als Ausreißer oder extremer Wert klassifiziert wird. Werte, deren Abstand vom ersten Quartil nach unten oder vom dritten Quartil nach oben zwischen dem 1,5-fachen und 3-fachen der Boxhöhe liegen, werden als Ausreißer definiert und mit kleinen Kreisen gekennzeichnet. Der Abstand extremer Werte beträgt mehr als das Dreifache der Boxhöhe und sie werden als Sternchen abgebildet.

Zwischen Herzfrequenz, Gewicht, Alter und dem „Zeitpunkt“ der Kontrastmittelanreicherung wird eine Pearsonsche Korrelation durchgeführt. Dabei wird unterstellt, dass die Korrelation auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant ist. Bei den Korrelationskoeffizienten wird die Hypothese getestet, dass die Koeffizienten gleich null sind. Allerdings gelten erst Korrelationskoeffizienten ab 0,7 als bedeutend für einen Zusammenhang (WEIß 2002; KÖHLER et al. 2002).

Betrachtet man verschiedene Merkmale und versucht einen funktionalen Zusammenhang zu erstellen, so nennt man diese Funktion eine multiple Regressionsgleichung (HARTUNG 1998). Die Merkmale Gewicht, Alter und Herzfrequenz in Zusammenhang mit der Zeit werden anhand der vorwärtsgerichteten Regression auf Signifikanz geprüft und eine Regressionsgleichung erstellt. Bei der vorwärtsgerichteten Regression wird eine schrittweise Vorwärtsauswahl mit einem Test auf Aufnahme, der auf der Signifikanz der Wertestatistik und einem Test auf Ausschluss, der auf der Wahrscheinlichkeit einer Likelihood-Quotienten Statistik beruht, mit den bedingten Parameterschätzern berechnet (PROSPESCHILL 2001). Anders erläutert, wird der Regressor in das Modell aufgenommen, der den größten Beitrag zur Erklärung von y liefert, dann wird unter den verbliebenen potentiellen Regressoren der Regressor ausgewählt, dessen Beitrag zum bestehenden Modell maximal ist. Das Verfahren wird beendet, wenn der zusätzliche maximale Beitrag eines Regressors statistisch insignifikant wird. Hierbei wird die Wahrscheinlichkeit für die Aufnahme von den Regressoren mit 0,05 und für den Ausschluss von 0,1 festgelegt.

Ob ein Unterschied der „Zeiten“ abhängig von den Narkosegruppen besteht (vier Vergleiche von vier Gruppen) wird mit ANOVA und der Bonferroni-Korrektur mit 5 % geprüft (WEIß 2002).

4 Ergebnisse

Die mit dem Bolus Tracking und dem dynamischen Scan untersuchten Tiere sowie die Gruppen untereinander, weisen einen ähnlichen Mittelwert der Körpermasse (siehe Tabelle 2 Kapitel 3.2) und der Herzfrequenz (siehe Tabelle 4) auf, - daher erscheinen die Ergebnisse hinsichtlich dieser Parameter vergleichbar.

Tabelle 4: Auflistung der Mittelwerte der Herzfrequenz gemessen zum Zeitpunkt der Untersuchung und deren Standardabweichung

Gruppe früharterielle Phase (FAP), Gruppe portalvenöse Phase (PVP), Gruppe Dynamische Untersuchung (DU)

Gruppe	Herzfrequenz / Minute
<i>FAP (64 Tiere)</i>	<i>(57 Tiere) 97,1 ± 3,2</i>
<i>PVP (42 Tiere)</i>	<i>(31 Tiere) 89,3 ± 30,4</i>
<i>DU (39 Tiere)</i>	<i>(36 Tiere) 88,5 ± 23,7</i>

Die prozentuale Geschlechterverteilung ist ebenfalls ausgeglichen (Siehe Tabelle 2 Kapitel 3.2). Es ergibt sich eine Normalverteilung aller Daten bis auf die Hounsfieldeinheiten beim arteriellen Peak.

In keiner Gruppe konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Zeitpunkte der Schwellenwertüberschreitung in Verbindung mit den Narkosegruppen gefunden werden. Auch zwischen den Herzfrequenzen zum Zeitpunkt der Messung und den Narkosegruppen kann kein statistisch signifikanter Unterschied verzeichnet werden.

4.1 Bolus Tracking

Es wird keine statistisch signifikante Korrelation der Zeitpunkte der früharteriellen und portalvenösen Phasen (FAP, PVP) und der Herzfrequenz zu Beginn der Kontrastmittelgabe oder dem Alter in Monaten ermittelt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Narkoseregimen und der benötigten Zeit (FAP, PVP) wird ebenfalls nicht festgestellt (siehe Abb. 14 und 15).

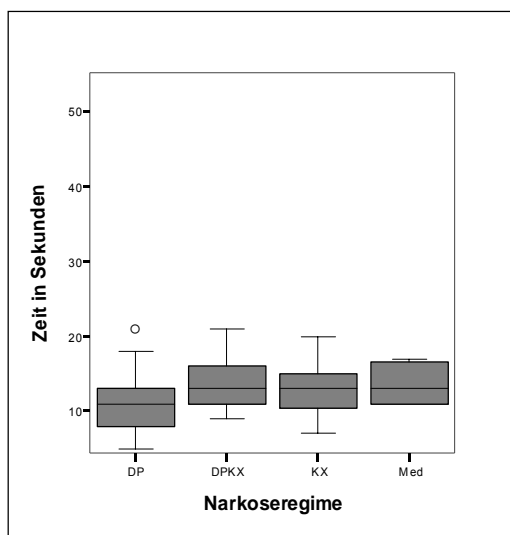


Abbildung 14: Zeitpunkte der FAP

Dargestellt sind die Lageparameter der Zeitpunkte der Überschreitung des Schwellenwertes von 100 HE in der Aorta (Zeit in Sekunden) differenziert nach dem Narkoseregime. „o“ kennzeichnet einen Ausreißer. Zur Gruppenaufteilung siehe Tabelle 3 in Kapitel 3.5.

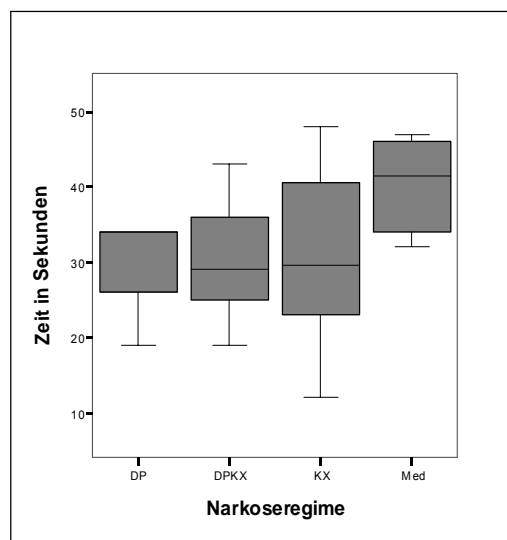


Abbildung 15: Zeitpunkte der PVP

Dargestellt sind die Lageparameter der Zeitpunkte bis zum Überschreiten des Schwellenwertes von 100 HE in der V. portae (Zeit in Sekunden) differenziert nach dem Narkoseregime. Zur Gruppenaufteilung siehe Tabelle 3 in Kapitel 3.5.

4.1.1 Gruppe früharterielle Phase (FAP)

Die Zeit, bis der Schwellenwert von 100 HE in der Aorta überschritten ist, beträgt im Mittelwert 13,12 Sekunden mit einer Standardabweichung von 3,6 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 0,45 Sekunden. Das 95%ige Konfidenzintervall hat die Untergrenze bei 12,21 und die Obergrenze bei 14,02 Sekunden. Die Parameter sind in Abbildung 16 in Form eines „Boxplots“ aufgeführt.

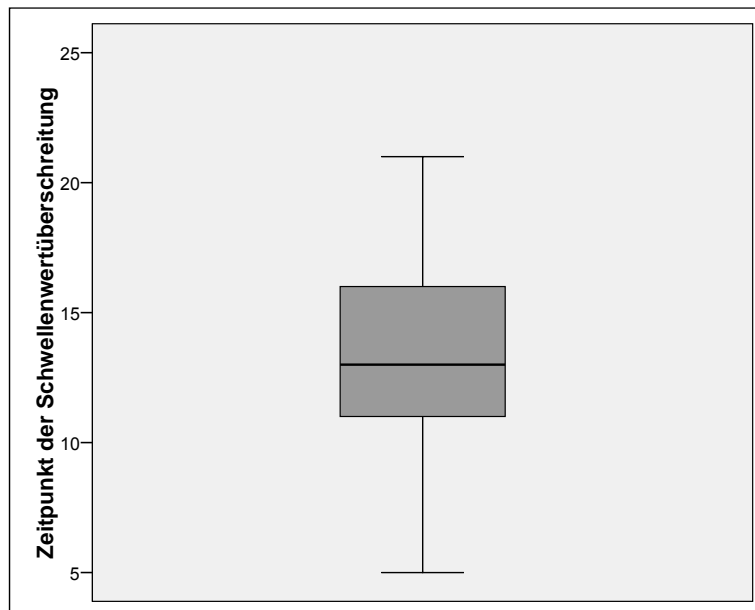


Abbildung 16: Zeitpunkt der Überschreitung des Schwellenwertes bei 100 HE in der Aorta aller Tiere (n= 64) der Gruppe FAP in Sekunden.

Der Fehlerbalken zeigt das 95% Konfidenzintervall des Mittelwerts, welcher von 12,21 bis 14,02 Sekunden reicht.

Eine statistisch signifikante Korrelation der benötigten Zeit und dem Gewicht konnte ermittelt werden. Die Korrelation ist mit $R = 0,66$ auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. In Abbildung 17 wird ersichtlich, dass die Parameter eine erhebliche Streuung um die lineare Anpassungslinie aufweisen.

Eine Regressionsanalyse mit den Parametern Gewicht/ Herzfrequenz/ Alter in Monaten und Zeit mit der vorwärts gerichteten Regression ergibt die in Tabelle 5 aufgeführten Modelle.

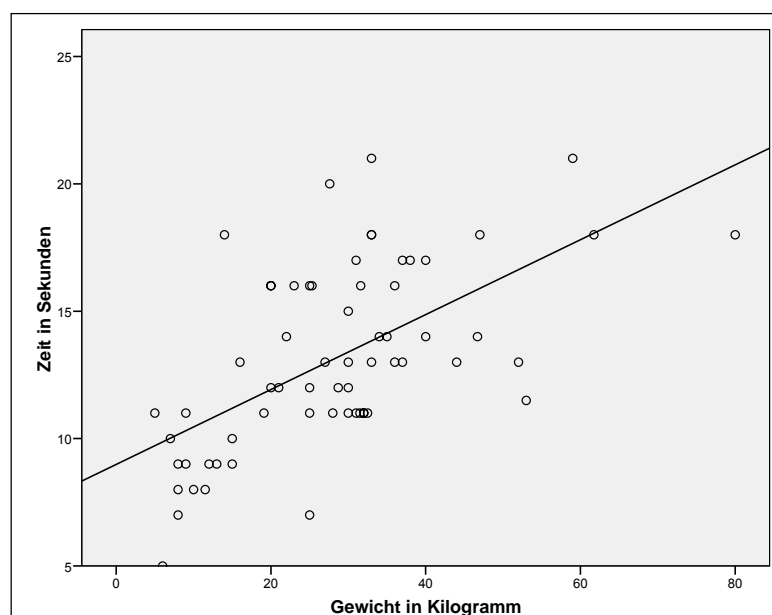


Abbildung 17: Korrelation von Gewicht und Zeit der Gruppe FAP

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation des Gewichts (x-Achse) mit der Zeit (y-Achse) der Gruppe FAP. Die Gerade entspricht einer linearen Anpassungslinie und die zugrundeliegende Regressionsgleichung ist die in Tabelle 5 Modell 1 ausgeführte. Es ist eine geringgradige Korrelation der Werte mit der Geraden festzustellen.

Tabelle 5: Vorwärtsgerichtete Regression der Gruppe FAP

Die Regressionsanalyse von Gewicht, Herzfrequenz und Alter mit der Zeit ergibt zwei Modelle. Im Modell 1 verbleibt die Einflussvariable Gewicht in kg (g). Im Modell 2 verbleiben zwei Einflussvariablen, das Gewicht in kg (g) und die Herzfrequenz pro Minute (Hf). Die daraus resultierenden Regressionsgleichungen sind aufgeführt. Die Einflussvariable Alter wird nicht mit in das Modell aufgenommen. R = Korrelationskoeffizient

Modell	R	R-Quadrat	Korr. R-Quadrat	Regressionsgleichung
1	0,59	0,35	0,34	$FAP = 9,1 + 0,15 \times g$
2	0,64	0,41	0,39	$FAP = 12,6 + 0,15 \times g - 0,37 \times Hf$

Der Zeitpunkt der Überschreitung des Schwellenwertes von 100 HE in der Aorta kann demnach mit zwei Regressionsgleichungen errechnet werden, wobei dem zweiten Modell ein höherer Korrelationskoeffizient zugrunde liegt.

4.1.2 Gruppe portalvenöse Phase (PVP)

Die Zeit, bis der Schwellenwert von 100 HE in der V. portae überschritten ist, beträgt im Mittelwert 31,6 Sekunden mit einer Standardabweichung von 8,6 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 1,32 Sekunden und das 95% Konfidenzintervall hat die Untergrenze bei 28,9 und die Obergrenze bei 34,2 Sekunden. Die Parameter sind in Abbildung 18 in Form eines „Boxplots“ aufgeführt.

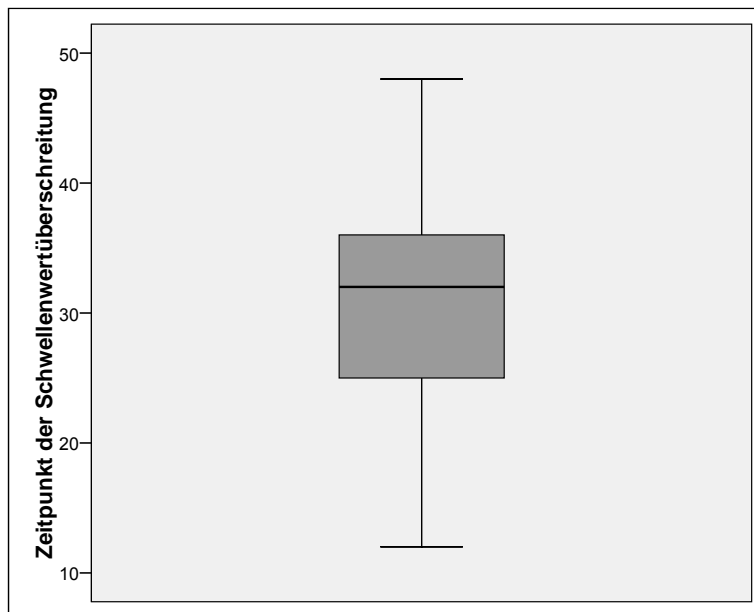


Abbildung 18: Zeitpunkt der Überschreitung des Schwellenwertes bei 100 HE in der V. portae aller Tiere (n = 42) der Gruppe PVP.

Dargestellt sind die Lageparameter der Zeitpunkte bis zum Überschreiten eines Schwellenwerts von 100 HE in der V. portae.

Eine statistisch signifikante Korrelation der benötigten Zeit und dem Gewicht konnte ermittelt werden. Die Korrelation ist mit $R = 0,66$ auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. In Abbildung 19 wird ersichtlich, dass die Parameter ebenfalls eine erhebliche Streuung um die lineare Anpassungslinie aufweisen.

Eine Regressionsanalyse mit den Parametern Gewicht/ Herzfrequenz/ Alter in Monaten und Zeit mit der vorwärts gerichteten Regression (Forward Regression) wird durchgeführt und nur die Einflussvariable Gewicht mit in das Modell aufgenommen (siehe Tabelle 6).

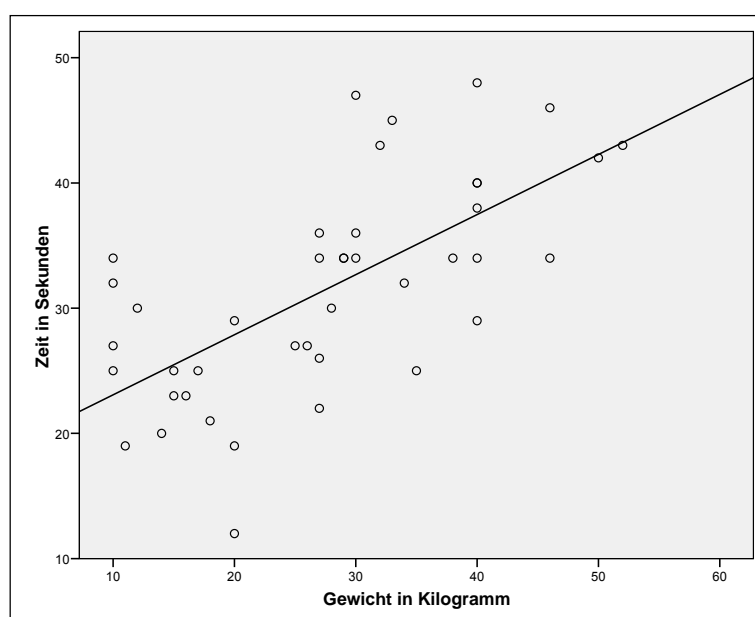


Abbildung 19: Korrelation von Gewicht und Zeit der Gruppe PVP

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation des Gewichts (x-Achse) mit der Zeit (y-Achse) der Gruppe PVP. Die Gerade entspricht einer linearen Anpassungslinie und der in Tabelle 6 aufgeführten Regressionsgleichung. Es ist eine geringgradige Korrelation der Werte mit der Geraden festzustellen.

Tabelle 6: Vorwärtsgerichtete Regression der Gruppe PVP

Die Regressionsanalyse von Gewicht, Herzfrequenz und Alter mit der Zeit ergibt ein Modell mit der Einflussvariablen Gewicht in kg (g). Die daraus resultierende Regressionsgleichung ist aufgeführt. R = Korrelationskoeffizient

Modell	R	R - Quadrat	Korr. R - Quadrat	Regressionsgleichung
1	0,62	0,39	0,37	$PVP = 19,4 + 0,48 \times g$

Der Zeitpunkt der PVP in Sekunden kann errechnet werden, indem der Konstanten von 19,4 Sekunden das Gewicht in kg multipliziert mit 0,48 Sekunden hinzugefügt wird.

4.2 Dynamische CT

Ein Tier konnte aufgrund von fehlerhafter Datenaquisition nicht ausgewertet werden. Folglich werden die Ergebnisse von 38 Untersuchungen ausgewertet. In Tabelle 4 (Kapitel 4) sind die Patientenparameter der ausgewerteten Tiere aufgeführt. Bei 12 Tieren sind sichtbare Veränderungen im Leberparenchym festzustellen - beispielsweise Leberherde oder eine sehr inhomogene Kontrastmittelanreicherung. Bei diesen Tieren wird die AP 10 HE, 20 HE und PVP 35 HE nicht gemessen. Daraus folgend werden bei 26 Tieren die Zeitpunkte der AP 10 HE, AP 20 HE, PVP 35 HE untersucht (Patientenparameter siehe Tabelle 7).

Tabelle 7: Daten der Tiere, bei denen Anreicherungen im Leberparenchym gemessen werden

Anzahl Tiere	Durchschnittl. Gewicht (kg)	Herzfrequenz (24 Tiere)	Alter in Monaten
26	31,62 ± 11,2	88,0 ± 22,3	69,1 ± 45,1

Bei allen mit der dynamischen CT durchgeführten Messungen können keine statistisch signifikanten Korrelationen der gemessenen Zeitpunkte mit der Herzfrequenz zu Beginn der Kontrastmittelgabe oder mit dem Alter gefunden werden. Eine statistisch signifikante Korrelation der gemessenen Zeitpunkte und dem Gewicht konnte bei allen Zeitpunkten auf dem Signifikanzniveau von 0,01 (2-seitig) ermittelt werden. Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Narkosegruppen und den untersuchten Zeitpunkten, außer der bei der Äquilibriumphase dargelegt werden (siehe Abb. 32 Kap. 4.2.7).

4.2.1 Früharterielle Phase (FAP)

Die Zeit bis zum Erreichen des Schwellenwertes von 100 HE in der Aorta betrug im Mittelwert 9,77 Sekunden mit einer Standardabweichung von 4,3 Sekunden (n=38).

Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 0,7 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die untere Grenze bei 8,4 Sekunden und die Obergrenze bei 11,2 Sekunden. Die Parameter sind in Abbildung 20 in Form eines „Boxplots“ aufgeführt.

Die statistisch signifikante Korrelation der benötigten Zeit und dem Gewicht wird in Abbildung 21 graphisch dargestellt.

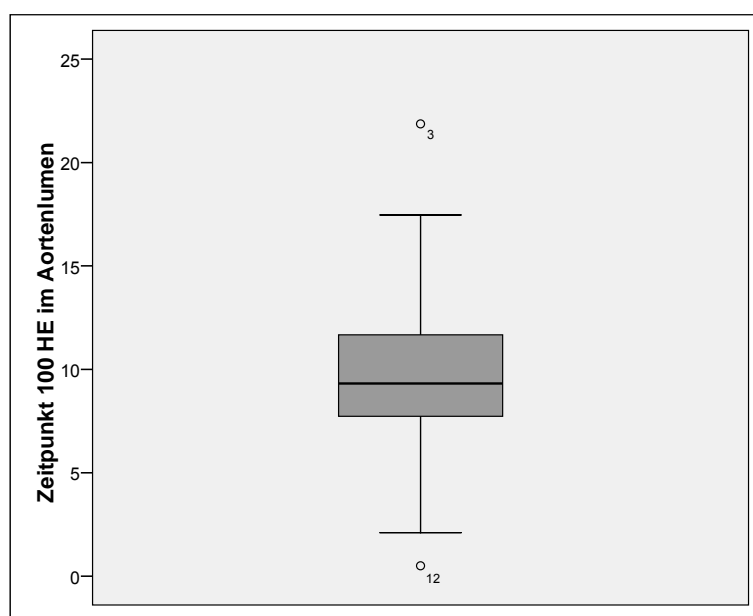


Abbildung 20: Zeitpunkt des Schwellenwertes von 100 HE in der Aorta aller Tiere (n = 38) in der Gruppe DU.

Dargestellt sind die Lageparameter der Zeitpunkte bei Erreichen des Schwellenwertes von 100 HE der Aorta. Die Ausre  er sind mit „o“ gekennzeichnet.

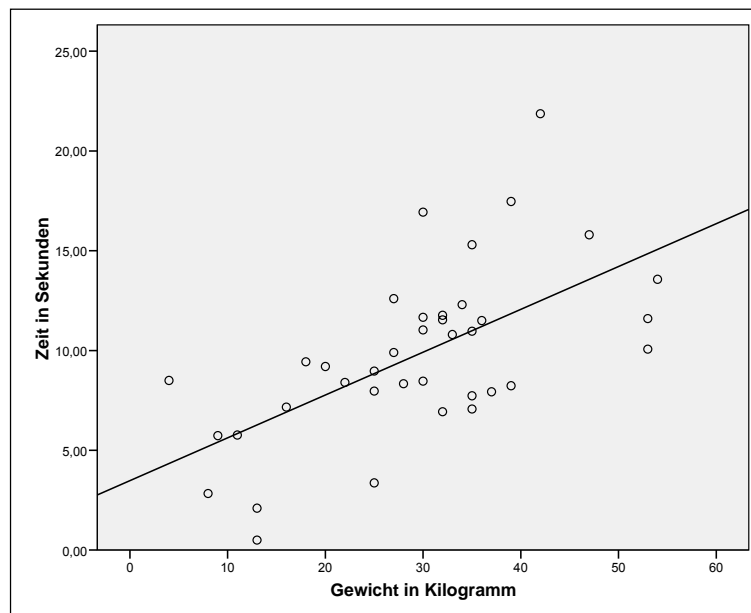


Abbildung 21: Korrelation von Gewicht und Zeit in Sekunden der Gruppe FAP

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation des Gewichts in kg (x-Achse) mit der Zeit in Sekunden (y-Achse) der Gruppe FAP. Die Gerade entspricht einer linearen Anpassungslinie und der in Tabelle 8 aufgeführten Regressionsgleichung.

Eine Regressionsanalyse mit den Parametern Gewicht/ Herzfrequenz/ Alter in Monaten und Zeit mit der vorwärts gerichteten Regression wird durchgeführt und nur die Einflussvariable Gewicht in das Modell aufgenommen.

Tabelle 8: Vorwärtsgerichtete Regression FAP

Die Regressionsanalyse von Gewicht, Herzfrequenz und Alter mit der Zeit ergibt ein Modell mit der Einflussvariablen Gewicht in kg (g). Die daraus resultierende Regressionsgleichung ist aufgeführt. R = Korrelationskoeffizient

Modell	R	R - Quadrat	Korr. R - Quadrat	Regressionsgleichung
1	0,61	0,37	0,35	$FAP = 0,35 + 0,21 \times g$

Das bedeutet der Zeitpunkt der FAP in Sekunden kann errechnet werden, indem der Konstanten von 0,35 Sekunden das Gewicht in kg des zu untersuchenden Tieres multipliziert mit 0,21 Sekunden addiert wird.

4.2.2 Arterieller Peak

Die Höhe des arteriellen Peaks beträgt im Mittelwert 628 HE mit einer Standardabweichung von 266 HE. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 43 HE und das 95% Konfidenzintervall hat die untere Grenze von 541 HE und die obere Grenze von 715 HE. Die Parameter sind in Abbildung 22 in Form eines Boxplots dargestellt.

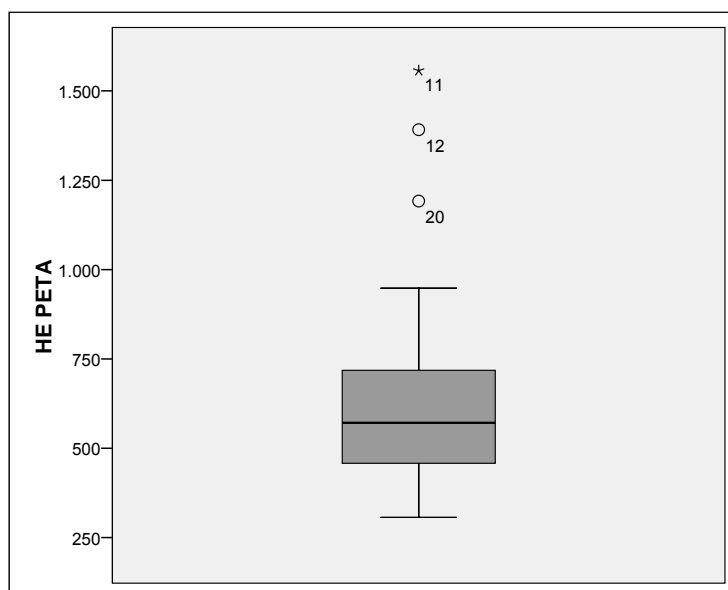


Abbildung 22: Höhe des arteriellen Peaks in HE

Darstellung der Lageparameter der HE des arteriellen Peaks aller Tiere in der Gruppe DU (n = 38). Die Ausreißer sind mit „o“, der Extremwert mit „“ gekennzeichnet.*

Die Zeit bis zum Erreichen des arteriellen Peaks beträgt im Mittelwert 24,5 Sekunden mit einer SD von 8,6 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 1,4 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die untere Grenze bei 21,7 Sekunden und die Obergrenze bei 27,3 Sekunden. Die Parameter sind in Abbildung 23 in Form eines Boxplots dargestellt. Eine statistisch signifikante Korrelation der benötigten Zeit und des Gewichts konnte, wie in Abb. 24 graphisch ersichtlich, ermittelt werden.

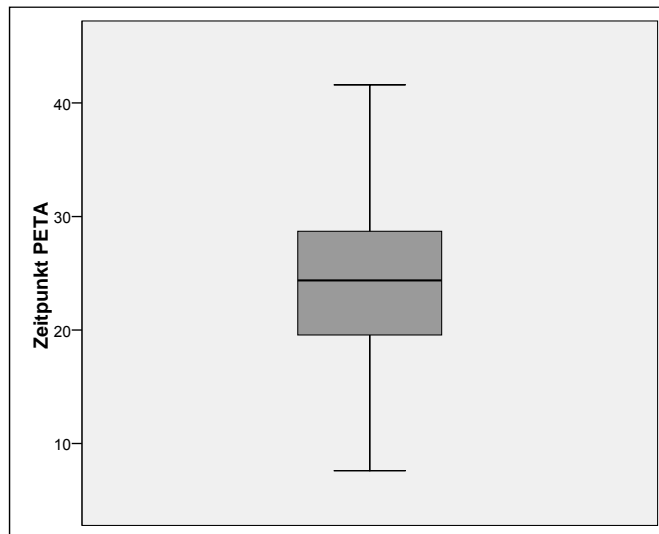


Abbildung 23: Darstellung der Lageparameter der Zeitpunkte des arteriellen Peaks aller Tiere in der Gruppe DU (n=38).

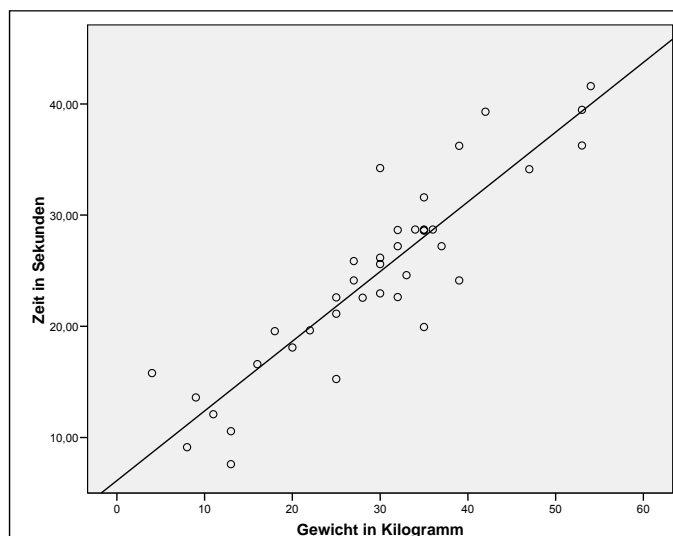


Abbildung 24: Korrelation von Gewicht und Zeit in der Gruppe „arterieller Peak“

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation des Gewichts (x-Achse) mit der Zeit (y-Achse) des arteriellen Peaks. Die Gerade entspricht einer linearen Anpassungslinie, der die Regressionsgleichung im Modell 1 Tabelle 9 zugrunde liegt.

Eine Regressionsanalyse mit den Parametern Gewicht/ Herzfrequenz/ Alter in Monaten und Zeit mit der vorwärts gerichteten Regression (Forward Regression) ergibt die in Tabelle 9 aufgeführten Modelle.

Tabelle 9: Vorwärtsgerichtete Regression arterieller Peak (PETA)

Die Regressionsanalyse von Gewicht, Herzfrequenz und Alter mit der Zeit ergibt zwei Modelle. Im Modell 1 verbleibt die Einflussvariable Gewicht in kg (g).

Im Modell 2 verbleiben die zwei Einflussvariablen Gewicht in kg (g) und Herzfrequenz (Hf). Die daraus resultierenden Regressionsgleichungen sind aufgeführt. Die Einflussvariable Alter wird nicht mit in das Modell aufgenommen. R = Korrelationskoeffizient

Modell	R	R-Quadrat	Korr. R-Quadrat	Regressionsgleichung
1	0,9	0,81	0,8	$PETA = 6,13 + 0,63 g$
2	0,92	0,84	0,83	$PETA = 12,23 + 0,61 g - 0,07 Hf$

Der Zeitpunkt des arteriellen Peaks kann demnach mit zwei Regressionsgleichungen errechnet werden, wobei dem zweiten Modell ein höherer Korrelationskoeffizient zugrunde liegt.

4.2.2.1 Arterieller Peak und Injektionszeit

Anhand der Injektionsrate (3 ml/s mit 2 ml/kg) wird die benötigte Injektionszeit pro Tier errechnet. Die Korrelation der Injektionszeit mit dem Erreichen des arteriellen Peaks ist signifikant mit dem Korrelationskoeffizienten $R = 0,9$. Der Mittelwert des Peaks nach Abschluss der Injektion beträgt 5 Sekunden mit einer Standardabweichung von 3,7 Sekunden und einem Standardfehler von 0,6 Sekunden. Der Median liegt bei 5,1 Sekunden mit einem Minimum bei 3,4 Sekunden und einem Maximum bei 14,23.

4.2.3 Arterielle Phase bei Leberenhancement von 10 HE - 20 HE

Die Zeit bis zu einer Erhöhung von 10 HE im Leberparenchym beträgt im Mittelwert 22,4 Sekunden mit einer Standardabweichung von 9 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 1,8 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die Untergrenze bei 18,7 Sekunden und die Obergrenze bei 26,1 Sekunden. Eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Korrelationskoeffizient von $R = 0,44$ mit dem Gewicht konnte ermittelt werden. Diese ist auf dem Niveau 0,05 zweiseitig signifikant.

Die Zeit bis zu einer HE-Erhöhung von 20 HE im Leberparenchym beträgt im Mittelwert 27,5 Sekunden mit einer Standardabweichung von 9,6 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 2,03 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die untere Grenze bei 23,3 Sekunden und die Obergrenze bei 31,7 Sekunden. Eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten $R = 0,55$ der benötigten Zeit und dem Gewicht konnte ermittelt werden. Sie ist auf dem Niveau 0,01 zweiseitig signifikant.

Zur besseren Übersicht werden die Darstellungen der Lageparameter der AP 10 und 20 nebeneinander aufgetragen (Abb.: 25 und 26).

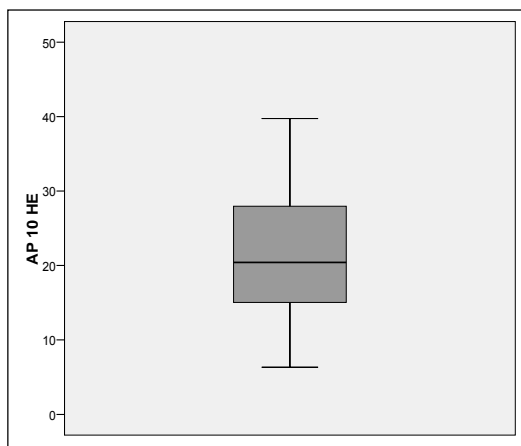


Abbildung 25: Zeitpunkte bei einer Kontrastmittelanreicherung von 10 HE im Leberparenchym ($n = 26$).

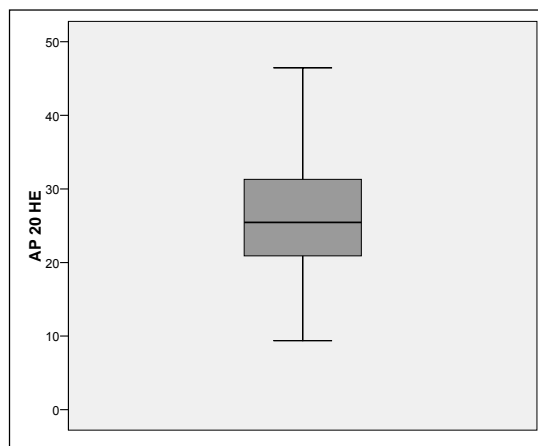


Abbildung 26: Zeitpunkte bei einer Kontrastmittelanreicherung von 20 HE im Leberparenchym ($n = 26$).

Eine Regressionsanalyse mit den Parametern Gewicht/ Herzfrequenz/ Alter in Monaten und Zeit mit der vorwärts gerichteten Regression wird durchgeführt und jeweils nur die Einflussvariable Gewicht in das Modell aufgenommen (siehe Tabelle 10).

Tabelle 10: Vorwärtsgerichtete Regression AP 10 und 20

Die Regressionsanalyse von Gewicht, Herzfrequenz und Alter mit der Zeit ergibt jeweils ein Modell mit der Einflussvariablen Gewicht in kg (g). Die daraus resultierenden Regressionsgleichungen sind aufgeführt. R = Korrelationskoeffizient

Regressionsgleichung	R	R-Quadrat	Korr. R-Quadrat
$AP\ 10 = 11,3 + 0,3 \times g$	0,48	0,23	0,19
$AP\ 20 = 12,1 + 0,46 \times g$	0,58	0,34	0,31

Das bedeutet der Zeitpunkt der AP 10 und AP 20 in Sekunden kann errechnet werden, indem der Konstanten von 11,3 und 12,1 Sekunden das Gewicht in kg des zu untersuchenden Tieres multipliziert mit 0,3 und 0,46 Sekunden addiert wird.

Die Zeitdifferenz zwischen AP 10 HE und AP 20 HE beträgt im Mittel 5,1 Sekunden mit einer Standardabweichung von 2,5 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 0,5 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die Untergrenze bei 4 Sekunden und die Obergrenze bei 6,1 Sekunden.

4.2.4 Portalvenöse Phase

Die Zeit, bis der Schwellenwert von 100 HE in der V. portae erreicht ist, beträgt im Mittelwert 27,6 Sekunden mit einer Standardabweichung von 8,7 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 1,4 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die untere Grenze 24,7 und die Obergrenze 30,4 Sekunden. Eine statistisch signifikante Korrelation der benötigten Zeit und dem Gewicht konnte ermittelt werden. Eine Regressionsanalyse mit den Parametern Gewicht/ Herzfrequenz/ Alter in Monaten und Zeit mit der vorwärts gerichteten Regression ergibt die in Tabelle 11 aufgeführten Modelle.

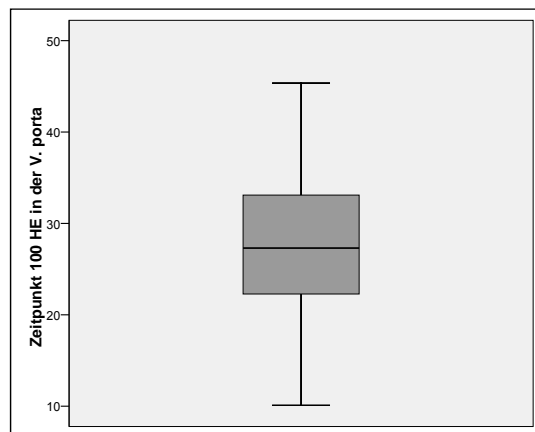


Abbildung 27: Dargestellt sind die Lageparameter der Zeitpunkte bei Erreichen eines Schwellenwerts von 100 HE in der V. portae ($n = 38$)

Tabelle 11: Vorwärtsgerichtete Regression PVP

Die Regressionsanalyse von Gewicht, Herzfrequenz und Alter mit der Zeit ergibt zwei Modelle. Im Modell 1 verbleibt die Einflussvariable Gewicht in kg (g). Im Modell 2 verbleiben zwei Einflussvariablen Gewicht in kg (g) und Alter in Monaten (A). Die daraus resultierenden Regressionsgleichungen sind aufgeführt. Die Einflussvariable Herzfrequenz wird nicht mit in das Modell aufgenommen. R = Korrelationskoeffizient

Modell	R	R - Quadrat	Korr. R - Quadrat	Regressionsgleichung
1	0,67	0,44	0,43	$PVP = 13,9 + 0,7 g$
2	0,72	0,51	0,58	$PVP = 9,5 + 0,5 g - 0,04 A$

Der Zeitpunkt der portalvenösen Phase kann demnach mit zwei Regressionsgleichungen errechnet werden. Das zweite Modell, in dem das Alter als zusätzliche Einflussvariable verbleibt, hat einen höheren Korrelationskoeffizienten.

Portalvenöser Peak

Der portalvenöse Peak wurde bei 38 Tieren gemessen. Die Zeit bis der portalvenöse Peak erreicht ist, beträgt im Mittelwert 43,6 Sekunden mit einer SD von 13,4 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 2,2 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die untere Grenze 39,2 und die Obergrenze 48 Sekunden.

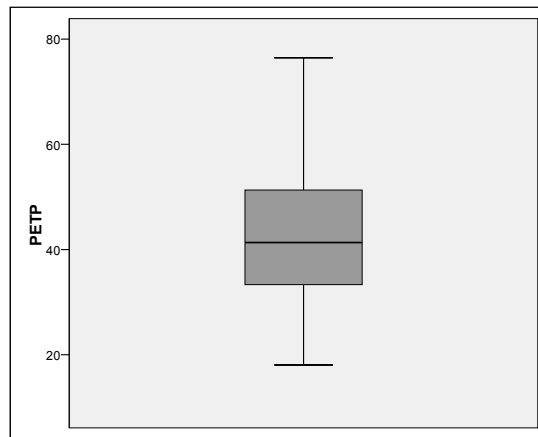


Abbildung 28: Darstellung der Lageparameter der Zeitpunkte des portalvenösen Peaks ($n = 38$)

Eine statistisch signifikante Korrelation der benötigten Zeit und dem Gewicht konnte ermittelt werden und wird graphisch in der Abbildung 29 abgebildet. Eine Regressionsanalyse mit den Parametern Gewicht/ Herzfrequenz/ Alter in Monaten und Zeit mit der vorwärts gerichteten Regression ergibt die in Tabelle 12 aufgeführten Modelle.

Tabelle 12: Vorwärtsgerichtete Regression portalvenöser Peak

Die Regressionsanalyse von Gewicht, Herzfrequenz und Alter mit der Zeit ergibt zwei Modelle. Im Modell 1 verbleibt die Einflussvariable Gewicht in kg (g). Im Modell 2 verbleiben die zwei Einflussvariablen Gewicht in kg (g) und Alter in Monaten (A).

Die daraus resultierenden Regressionsgleichungen sind aufgeführt. Die Einflussvariable Herzfrequenz wird nicht mit in das Modell aufgenommen. R = Korrelationskoeffizient

Modell	R	R- Quadrat	Korr. R- Quadrat	Regressionsgleichung
1	0,6	0,35	0,3	$PETP = 24,5 + 0,65 g$
2	0,66	0,43	0,4	$PETP = 17,5 + 0,71 g - 0,07 A$

Der Zeitpunkt der portalvenösen Phase kann demnach mit zwei Regressionsgleichungen errechnet werden.

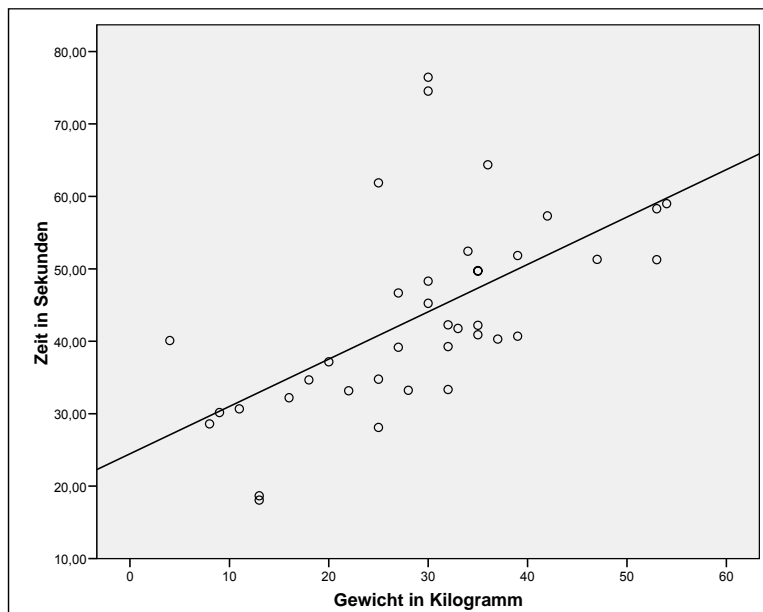


Abbildung 29: Korrelation des Gewichts in kg mit der Zeit des portalvenösen Peaks in Sekunden

Das Streudiagramm zeigt die Korrelation des Gewichts (x-Achse) mit der Zeit (y-Achse) der portalvenösen Phase. Die Gerade entspricht einer linearen Anpassungslinie und der Regressionsgleichung des 1. Modells in Tabelle 12.

4.2.5 Portalvenöse Phase 35 HE

Die portalvenöse Phase im Leberparenchym (PVP 35) wird bei 26 Tieren ausgewertet. Der Mittelwert beträgt 33,25 Sekunden mit einer SD von 11,8 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 2,4 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall hat die untere Grenze 28,4 und die Obergrenze 38,1 Sekunden. Die Parameter sind anhand eines „Boxplots“ dargestellt.

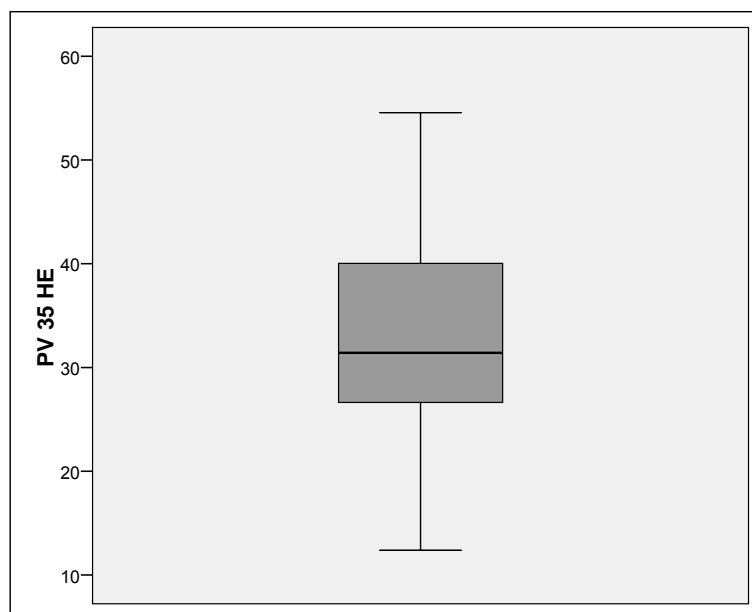


Abbildung 30: Darstellung der Lageparameter des Zeitpunktes der Kontrastmitelanreicherung von 35 HE im Leberparenchym.

Eine statistisch signifikante Korrelation mit dem Korrelationskoeffizienten $R = 0,54$ der benötigten Zeit und dem Gewicht konnte auf einem Signifikanzniveau von $p = 0,01$ ermittelt werden. Aufgrund des geringen Koeffizienten wird auf die Erstellung einer Regressionsgleichung verzichtet.

Die Differenz zwischen der AP 20 HE und der PVP 35 HE beträgt im Mittelwert 5,8 Sekunden mit einer Standardabweichung von 4,5 Sekunden. Der Standardfehler des Mittelwerts beträgt 0,9 Sekunden und das 95%ige Konfidenzintervall der Differenz hat die Untergrenze 3,9 und die Obergrenze 7,6 Sekunden.

4.2.6 Äquilibrium

Die Zeit, bis die Anreicherungskurve in der Aorta und dem Leberparenchym parallel verläuft, konnte bei 35 Tieren gemessen werden. Bei den Tieren, bei denen die Äquilibriumphase nicht gemessen werden konnte, war der Zeitraum der dynamischen Untersuchung zu kurz. Die Zeit bis zum Erreichen der Äquilibriumphase entspricht einem Mittelwert von 52,7 mit einer Standardabweichung von 17,4 Sekunden.

Eine signifikante Korrelation mit dem Korrelationskoeffizient $R = 0,47$ kann zwischen dem Gewicht und dem Zeitpunkt der Äquilibriumphase dargestellt werden. Aufgrund des geringen Koeffizienten wird auf die Erstellung einer Regressionsgleichung verzichtet.

Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Narkosegruppen KX (Ketamin/ Xylazin) und DPKX (Diazepam/ Polamivet/ Ketamin/ Xylazin) mit dem Signifikanzniveau $p=0,05$ gemessen werden (zweiter und dritter „Boxplot“ in Abb.: 31). Mit einem $p = 0,0125$ ist dieser Unterschied nicht mehr zu verzeichnen.

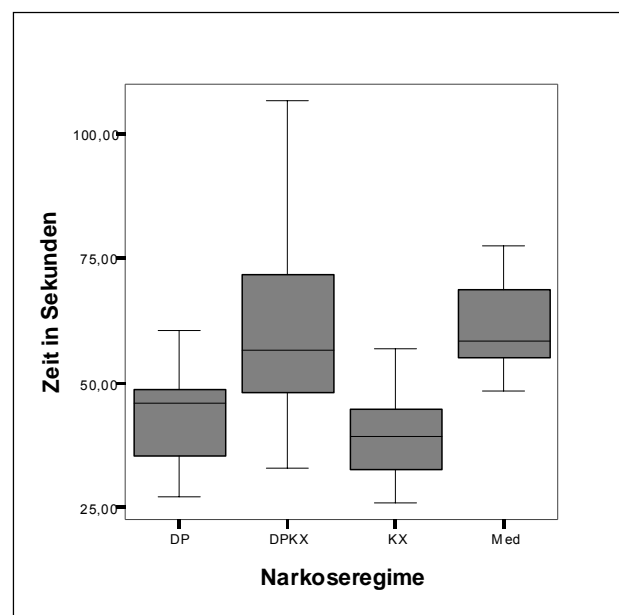


Abbildung 31: Dargestellt sind die Lageparameter der Zeitpunkte der Äquilibriumphase differenziert nach dem Narkoseregime.

Es ist ein deutlicher Unterschied der Narkosegruppen KX und DPKX zu verzeichnen.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Methodik

5.1.1 Untersuchte Tiere

Die vorliegende Studie erfolgte mit Hunden aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig. Je nach Indikation der CT-Untersuchung (z.B. Metastasensuche, Darstellung eines Primärtumors, eines ektopen Ureters oder eines portosystemischen Shunts) ergab sich die Einteilung in die entsprechende Untersuchungsgruppe. Die Vielzahl der untersuchten Rassen verhindert eine Verzerrung der Ergebnisse durch rassespezifische Gegebenheiten und steht für den praxisnahen Charakter der Untersuchungen.

Wie in Kapitel 3.2. aufgeführt, weist die Gruppe der portalvenösen Phase (PVP) mit dem Bolus Tracking gemessenen Tieren ein geringeres Durchschnittsalter als die anderen Gruppen auf. Dies und die unterschiedliche Gruppengröße kann aufgrund der Indikationen zur jeweiligen Untersuchung erklärt werden. In der PVP Gruppe befinden sich viele Tiere, mit der Verdachtsdiagnose eines portosystemischen Shunts, welcher häufig in früherem Alter diagnostiziert wird. Ein Einfluss auf die Ergebnisse kann nicht ausgeschlossen werden. Wie in Kapitel 2.2.2 erwähnt, beschreiben verschiedene Autoren (PUSKAS und SCHUIERER 1996; PLATT et al. 1999; KIRCHNER et al. 2000) keinen Zusammenhang der Zeit bis zum Erreichen eines Peaks nach Kontrastmittelgabe und dem Alter. Ob es einen Zusammenhang der Anreicherung auf 100 HE in der Portalvene und dem Alter gibt, wurde bisher nicht beschrieben.

Die Tiere wurden unabhängig von der Grunderkrankung in die Studie aufgenommen, da das Studiendesign einen Zusammenhang der „einfach“ klinisch messbaren Parameter und den Anflutungszeiten des Kontrastmittels aufzeigen soll. Die Begründung hierfür liegt zum einen darin, dass im klinischen Alltag in der Regel nicht alle Erkrankungen vor der Untersuchung bekannt sind und zum anderen werden pathologische Veränderungen häufig erst durch die Untersuchung diagnostiziert, wie z.B. der Nachweis eines portosystemischen Shunts oder das Vorhandensein von Metastasen. Ein Einfluss durch die untersuchungsbedingte Gruppeneinteilung auf die Ergebnisse kann jedoch nicht vollständig ausgeschlossen werden, erscheint jedoch aufgrund der sehr inhomogenen Gruppenzusammensetzung unwahrscheinlich.

In dieser Arbeit wurde die Kontrastmittelmenge der Körpermasse der Tiere angepasst und aus den folgenden Gründen auf die Bestimmung der Körperoberfläche verzichtet. BAE et al. (2008) untersuchten den Effekt der Körperoberfläche auf die aortale Kontrastanreicherung in der kardialen MSCT bei 57 menschlichen Patienten, welche unabhängig vom Körpergewicht die gleiche Kontrastmittelmenge appliziert bekamen. Sie stellten eine starke negative Korrelation der Kontrastmittelanreicherung und der Körperoberfläche fest und empfehlen daher eine Anpassung des KM-Volumens an die

Körpermasse bzw. die Körperoberfläche. BAE et al. (2008) berechnen die Körperoberfläche aus der Größe und dem Gewicht der Patienten, was bei Hunden nicht ohne weiteres übertragbar ist. Bei Tieren mit unterschiedlichen Körperformen ergibt sich ein anderes Verhältnis von Körperoberfläche und Körpermasse (HAND et al. 2002). Die Kontrastmittelmenge wurde in der vorliegenden Studie dem Gewicht des Tieres angepasst. Würde man beispielsweise die Formel $\text{Körperoberfläche} = \text{Körpermasse}^{0,67}$ benutzen, sind ähnliche Korrelationen der Anflutungszeiten mit der Körperoberfläche wie mit dem Gewicht zu erwarten, da nur die Körpermasse in die Berechnung mit einbezogen wird.

KONDO et al. (2008) untersuchten 161 Patienten mit 2 ml/kg und 300 mgJ/ml Kontrastmittel intravenös mit einer Infusionsrate von 4 ml/s. Die Scans wurden 45 und 150 Sekunden, nachdem ein Dichteanstieg von 50 HE in der Aorta überschritten hatte, gestartet. Dabei stellten die Autoren fest, dass die Differenz der HE invers mit der Körpermasse und dem BMI (Body Mass Index) korreliert. Anhand der Regressionsgleichungen für schwerere und leichtere Patienten konnten sie feststellen, dass die Patienten in der höheren Gewichtsklasse anteilig weniger Kontrastmittel benötigen. Die Autoren raten zu einer Kontrastmitteldosierung, die der BFP (Body Fat Percentage) angepasst ist. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen auch HO et al. (2007), sie benutzen die LBW (lean body weight) um die Kontrastmittelmenge zu kalkulieren und konnten eine geringere Variabilität der Kontrastmittelanreicherung zwischen den Patienten feststellen, mit gleichzeitiger zufriedenstellender hepatischer und vaskulärer Anreicherung. Vermutlich sind diese Ergebnisse auf die Tiermedizin zu übertragen, allerdings sind die Berechnungen des BMI oder der LBW in der Tiermedizin nicht üblich und aus praktischen Gründen wurde darauf verzichtet.

Eine weitere Begründung für die an die Körpermasse angepasste Kontrastmittelgabe liegt darin, dass bei Patienten mit vorliegender Leberzirrhose eine Kontrastmittelgabe in Form eines an die Körpermasse angepassten Bolus empfohlen wird. Ursächlich hierfür ist, dass die Werte der Kontrastmittelanreicherung im Leberparenchym in der portalvenösen Phase bei Patienten mit Leberzirrhose niedriger als bei Kontrollgruppen sind (VIGNAUX et al. 1999; FURUTA et al. 2004). Bei Patienten mit Leberzirrhose ist es wichtig zwischen benignen Regeneratknoten und malignen Neoplasien wie z.B. dem Hepatozellulären Karzinom (HCC) zu differenzieren. Obwohl das HCC als hypervaskularisierte Neoplasie beschrieben und somit am besten in der früharteriellen Phase zu detektieren ist (siehe Kapitel 2.3.2.2), können gut differenzierte Knoten hypovaskularisiert erscheinen und somit erst in späteren Phasen detektierbar sein (TAKAYASU et al. 1995). Dieses ist bei Patienten mit zusätzlicher Leberzirrhose erschwert, da der Dichteunterschied des hypovaskularisierten Tumors und dem restlichen Lebergewebe vermindert ist. Da in dieser Arbeit keine Auswertung der pathologischen Veränderungen in Zusammenhang mit dem Anreicherungsverhalten erfolgt ist, kann darüber keine Aussage getroffen werden. Durch die Anpassung an die Körpermasse ist aber von einer Optimierung der Kontrastmittelmenge auszugehen.

Es gibt verschiedene Autorenmeinungen, inwiefern weitere Erkrankungen einen Einfluss auf die Anreicherung aufweisen. Eine Herzerkrankung kann mit einer verminderten Auswurfleistung einhergehen und führt dementsprechend laut den Versuchen von BAE et al. (1998b) zu einer Verzögerung der arteriellen Anreicherung. Andererseits könnten auch physiologische Parameter, wie beispielsweise ein niedriges HMV bei einem sehr gut trainierten Hund, Einfluss auf die Dynamik nach Kontrastmittelgabe nehmen.

Über das Gewicht hinaus könnte der Abstand der Injektionsstelle zum Herzen bedeutend sein, da einige Autoren über Residuen in der peripheren Vene berichten (HOPPER et al. 1997; HAAGE et al. 2000; AWAI et al. 2004; PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b). Das Residualvolumen von KM in der V. cephalica bei einem 60 kg schweren Menschen beträgt etwa 30 ml (AWAI et al. 2004). Daraus schlossen KISHIMOTO et al. (2008), dass bei Hunden (Beagle) mit einem Durchschnittsgewicht von 10 kg, das Residualvolumen 5 ml ist. Allein der Bezug zum Gewicht erscheint in der vorliegenden Studie gewagt, da große Hunde mit kleinen Körpermassen als auch umgekehrt eingeschlossen worden sind und die Gliedmaßenlänge nicht bedingt prozentual zum Körpergewicht ist. In der vorliegenden Arbeit wurden dahingehend keine weiteren Untersuchungen durchgeführt.

HERTS et al. (1995) und FREDERICK et al. (1996) stellten bei ihren Untersuchungen einen Geschlechterunterschied bei der Anreicherung des KM in der Leber fest. Männer erreichten bei gleicher Startverzögerung eine geringere Leberanreicherung als Frauen. Es liegen keine Veröffentlichungen darüber vor, was die Ursache der unterschiedlichen Kontrastmittelanreicherung ist. Es wäre interessant zu untersuchen, ob die verschiedenen Geschlechter bei Tieren ebenfalls einen Einfluss auf die Anflutungszeiten haben und welche Gründe hierfür in Betracht kommen. Dies wurde aber aus folgenden Gründen nicht untersucht. In den Untersuchungsgruppen befinden sich kastrierte und zeitnah kastrierte Tiere, die Gruppeneinteilung der selbigen ist nicht klar. Auch ist fraglich ob ein männliches Tier mit Östrogenhochstand, z.B. bedingt durch einen Hodentumor, der weiblichen Gruppe zuzuordnen wäre. Aufgrund der aufgeführten Unsicherheiten und der sich zusätzlich daraus ergebenden kleinen Gruppengröße (wenn man vier Gruppen w, wk, m und mk bilden würde) wurde in dieser Arbeit der Einfluss des Geschlechts auf die Kontrastmittelanreicherungszeit nicht untersucht.

5.1.2 Technik

5.1.2.1 Computertomographie

Für die Untersuchungen wurde das Ganzkörper-CT Mx8000 IDT 6¹ (Brilliance CT 6), welches in der Klinik für Kleintiere zu Verfügung steht, genutzt. Die Programme Bolus Tracking und Perfusion wurden dabei verwendet.

Theoretisch sind die Ergebnisse bei gleichen Einstellungsparametern auf andere CT-Geräte zu übertragen. Praktisch ist dies nur anhand eines Phantoms zu prüfen. Eine Arbeitsgruppe entwickelte ein Phantom für die zerebrale Blutflussmessung mittels Perfusion-CT, um verschiedene Einflüsse der Einstellungsparameter auf das Ergebnis zu messen (MATHYS et al. 2009). Etwas Ähnliches wäre auch für die Vergleichbarkeit, der in dieser Arbeit gemessenen Ergebnisse mit anderen Geräten denkbar, dennoch ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse bei gleicher Geräteeinstellung übertragbar sind.

Die Auswahl des Bolus Tracking Programms wurde aus folgenden Gründen getroffen. Nahezu alle großen CT-Gerätehersteller (Siemens, Philips, Toshiba) haben ähnliche Verfahren zum Bolus Tracking in ihre Geräte implementiert (KOPKA 2001). Das Programm wird im klinischen Alltag in der Humanmedizin eingesetzt und wurde im Konsensusgespräch deutscher Radiologen als Standardverfahren für kontrastunterstützte Studien gefordert (FEUERBACH et al. 1996). Die Bedienung ist einfach und es wird als nützliche Methode beschrieben, um die individuelle Scanverzögerung in der arteriellen Phase festzustellen (SHIMIZU et al. 2000), bzw. ein im Vergleich zu einem Standarddelay höheres und konsistenteres Leberenhancement zu erreichen (SILVERMAN et al. 1995e). Da bei Hunden aufgrund der unterschiedlichen Gewichts-, Alters- und Kreislautsituationen auch eine unterschiedliche Zeitverzögerung bis zum Erreichen des Schwellenwertes zu erwarten ist, erscheint die Anwendung eines Triggervorgangs notwendig, um auswertbare Untersuchungen durchzuführen. Alternative Methoden hierzu wären die Benutzung von Standardwerten, welche in dieser Arbeit aufgestellt werden und die Anwendung der in Kapitel 2.3.3. erörterten Verfahren.

Die Erstellung einer Zeitanreicherungskurve kann ausschließlich anhand einer dynamischen Untersuchung erfolgen. Über einen Zeitraum von 40 - 90 Sekunden werden axiale Scans an einer definierten Stelle gefahren. Die Daten können anschließend in einem Programm wie beispielsweise dem „Test-Bolus-Injection-Programm“ ausgewertet werden. Die Besonderheit, der in dieser Untersuchung durchgeführten Zeitanreicherungskurven im Vergleich mit anderen Studien liegt darin, dass statt eines Testbolus eine diagnostische Menge an KM appliziert wurde. So ist die Kontrastmittelanreicherungsdynamik ohne Einschränkung auf den klinischen Alltag zu übertragen.

Die Nachteile der kontrastmittelgestützten CT im Vergleich zu anderen bildgebenden Modalitäten ist die Strahlenexposition und die Kontrastmittelapplikation (PROKOP

¹ Cleveland (Ohio)

1998). Dennoch muss bei jedem individuellen Patienten das Verhältnis von Risiko und Nutzen abgeschätzt werden und eine Indikationsstellung erfolgen. Ein weiterer Nachteil ist die Notwendigkeit einer Anästhesie bei computertomographischen Untersuchungen bei Hunden (WINTER et al. 2005). Allerdings kann die Narkose für weitere Interventionen (z.B. Leberbiopsien) oder Operationen genutzt werden. Die Zeit für die Durchführung der reinen Kontrastmitteluntersuchung beträgt nur wenige Minuten. Daher ist nicht mit einer erheblichen Verlängerung der Narkose zu rechnen. Der diagnostische Wert bei gezielter Indikationsstellung überwiegt in diesem Fall.

Die Vorteile einer kontrastmittelgestützten CT-Untersuchung sind vielfältig. Durch die überlagerungsfreie Darstellung werden den anderen bildgebenden Modalitäten nur schwer oder auch gänzlich nicht zugängliche Stellen abgebildet. Die Kontrastmittelanreicherung erleichtert die Detektion von Veränderungen und kann zusätzlich eine Differenzierung ermöglichen. Durch Nachbearbeitungen ist eine Darstellung in anderen Schnittebenen oder auch eine dreidimensionale Darstellung möglich, welches eine ausgezeichnete anatomische Übersicht beinhaltet.

5.1.2.2 Kontrastmittelpumpe

Das in der vorliegenden Studie verwendete Gerät Injektron 82 HP von Medtron ist zur Kontrastmittelinjektion in der Angiographie und der Computertomographie geeignet (MEDTRON 2005). Diskussionswürdig erscheint hingegen die Applikation des Kontrastmittels durch eine Infusionsverlängerung und nicht durch einen dafür vorgesehenen Injektionsschlauch. Die Druckfestigkeit ist laut eines Herstellers von Infusionsleitungen (Santec medical Produkte GmbH) ≤ 4 Bar. Da ein Abschalt Druck von 15 Bar eingestellt wurde, könnte der Schlauch gedehnt worden und eine Wirkung auf das Flussmuster erfolgt sein. Da die Applikation bei allen Tieren mit denselben Schläuchen erfolgt ist, sind die Abweichungen ähnlich und daher zu vernachlässigen. Zusätzlich wurde bei keiner Untersuchung die Druckschwelle von 15 Bar erreicht, bzw. überschritten. Daraus folgernd wurde bei allen Tieren das Kontrastmittelvolumen in einer bestimmten, voreingestellten Zeiteinheit appliziert. Daher ist die oben genannte Fehlerquelle als sehr gering einzustufen. Um weitere Unsicherheiten zu minimieren wurden bei allen Tieren Venenkatheter mit demselben Durchmesser (G20) verwendet.

5.1.3 Dosierung und Applikation des Kontrastmittels

5.1.3.1 Auswahl des Kontrastmittels

Es wurde das monomere Präparat Imeron® 300 angewendet. Aufgrund der starken Toxizität von freiem Jod ist die Anwendung von ionischen Kontrastmitteln seit einigen Jahren verboten. Deshalb wurde, trotz dem Nachteil der deutlich höheren Kosten, in dieser Untersuchung ein nichtionisches monomeres KM angewendet. Die Entscheidung gegen ein dimeres KM ist vor allem durch die höhere Viskosität der dimeren KM zu begründen, was eine Applikation durch dünne Venenkatheter erschwert. Zusätzlich werden laut PROKOP und VAN DER MOLEN (2007b) monomere KM besser vertragen als dimere. Auch ist die Applikation von Imeron® 300 in nichterwärmten Zustand mög-

lich. Das bedeutet, dass das Kontrastmittel vor dem Gebrauch nicht erwärmt werden muss und im Vergleich zu anderen Kontrastmitteln eine einfachere Handhabung ermöglicht.

5.1.3.2 Kontrastmittelmenge und -gabe

Die Tiere bekamen eine Menge von 600 mg Jod/kg intravenös appliziert. Verglichen mit bisherigen tiermedizinischen Studien, welche 600 – 900 mgJ/kg anwenden (HENNINGER und PAVLICEK 2001a; HENNINGER und PAVLICEK 2001b; THOMPSON et al. 2003; ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004; ZWINGENBERGER et al. 2005a; ZWINGENBERGER et al. 2005b; BERTOLINI et al. 2006; STIEGER et al. 2007), entspricht dies dem unteren Limit.

ROOS et al. (2004) stellten bei humanmedizinischen Untersuchungen fest, dass eine Kontrastmitteljodkonzentration < 200 mg/ml nur bei einer vaskulären aortalen oder hepatischen arteriellen Anreicherung möglich ist. Für eine Untersuchung in der portalvenösen Phase werden mindestens 300 mgJ/ml benötigt, um eine ausreichende Kontrastmittelanreicherung von mehr als 40 HE zu erreichen (ROOS et al. 2004). Das in dieser Studie angewendete KM enthält 300 mgJ/ ml und wird dieser Forderung gerecht. Der Hersteller von Imeron empfiehlt 100 - 200 ml intravenös zur Ganzkörper CT und eine gewichts- und altersabhängige Dosierung bei Kindern (BRACCO ALTANA PHARMA GMBH 2006). Aus diesem Grund (und den in Kapitel 5.1 aufgeführten Gründen) wurde die Empfehlung der gewichtsabhängigen Dosierung für Kinder in dieser Studie für Hunde übernommen. Insgesamt wird in der Literatur, was die erwachsenen humanmedizinischen Patienten betrifft, ein absolutes Kontrastmittelvolumen für alle Patienten und keine relative Anpassung der KM-Menge an das Körpergewicht vorgenommen (KOPKA 2001). Dies ist bei Hunden nicht sinnvoll, da abhängig von der Rasse und weiteren Faktoren erhebliche Gewichtsschwankungen vorliegen.

Kontrastmittelgaben mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 1,4 - 5 ml/s sind in der Tiermedizin (ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004) (HENNINGER und PAVLICEK 2001a; HENNINGER und PAVLICEK 2001b; CACERES et al. 2006) und auch in der Humanmedizin für Kinder beschrieben (BRAUNSCHWEIG et al. 1999; FRUSH et al. 2001). HENNINGER et al. (2001a; 2001b) passen den Kontrastmittelfluss bei Hunden an die Herzfrequenz und das prozentuale Blutvolumen an. Sie errechnen in ihren Untersuchungen den Kontrastmittelfluss aus der Herzfrequenz und dem prozentual anteiligen Blutvolumen der Untersuchungsregion. Für das Abdomen setzen sie 6 % des Körpergewichts als anteiliges Blutvolumen an.

Die resultierende Formel lautet:

$$\text{Kontrastmittelfluss (ml/s)} = \text{Herzfrequenz} \times \text{Körpermasse} \times 6\% / 60.$$

Sie ermittelten beispielsweise eine Injektionsgeschwindigkeit von 1,5 – 2 ml/s bei mittelschweren Hunden. In der vorliegenden Arbeit ist keine Anpassung der Injektionsgeschwindigkeit an die Herzfrequenz erfolgt, da die klinische Relevanz fraglich erscheint.

In dieser Studie wurde eine Injektionsrate von 3 ml/s verwendet. Dies stellt einen Kompromiss zwischen der Verbesserung der Befunderhebung in der früharteriellen Phase

(GARCIA et al. 1999; HAN et al. 2001; CADEMARTIRI et al. 2002) und einer Belastung des Kreislaufes und der Venen aufgrund einer zu schnellen Injektion dar. PROKOP et al. (2007) sehen in der Kontrastmittelinjektion mit hoher Flussrate eine Verbesserung der Abgrenzbarkeit hypervaskularisierter Herde. Eine Applikation mit mehr als 3 ml/s wäre bei Hunden mit 4 kg Körpergewicht (niedrigstes Gewicht in dieser Studie) nicht möglich.

Unterschiedliche Kontrastmittelvolumina verändern die Injektionsdauer und es kann dementsprechend schwer sein, eine geeignete Scanzeit vorherzusagen (TATEISHI et al. 2008). Daher favorisieren verschiedene Autoren die Gabe des Kontrastmittels in einer definierten Zeiteinheit, unabhängig vom Gesamtvolumen oder in ml/kg/min (ROCHE et al. 1996; ICHIKAWA et al. 2006; TATEISHI et al. 2008). Bei Hunden verschiedener Rassen bestehen große Körpermassedifferenzen. Bei einer Applikation des Kontrastmittels in 30 / 60 Sekunden, wie von TATEISHI et al. (2008) vorgeschlagen, würde ein 4 kg schweres Tier 0,13 / 0,26 ml/s und ein 65 kg schweres Tier 2,1 / 4,2 ml/s injiziert bekommen. Das Volumen pro Zeiteinheit von 0,13 ml/s ist auch für einen sehr kleinen Hund als langsam zu werten und die Zeitanreicherungskurve wäre folglich sehr flach mit einer Verschiebung des arteriellen Peaks nach rechts. Dies hätte eine Verzerrung der gemessenen Werte zur Folge. ROCHE et al. (1996) empfehlen die Gabe von 1,2 – 2 ml/kg/min bei Kindern. Sie stellen die These auf, dass bei kleineren Kindern mit einer relativ schnelleren Injektionsgeschwindigkeit eine deutliche Differenz in der Leberanreicherung resultiert (ROCHE et al. 1996). Auf die vorliegende Untersuchung angewendet, würde ein 4 kg schweres Tier ebenfalls nur max. 0,13 ml/s appliziert bekommen und damit sind die aufgeführten Nachteile auch hier anwendbar. Dennoch erscheint eine geringere Kontrastmittellrate bei leichteren Patienten diskussionswürdig und könnte in einer weiteren Untersuchung eruiert werden.

Bei Kindern wird aufgrund der teilweise sehr kleinen Gefäßlumina und der Gefahr von Bewegungsartefakten (Kinder sind meist wach im CT) eine manuelle Gabe von Kontrastmittel empfohlen. Allerdings kann bei manueller Gabe keine Gewährleistung eines definierten Kontrastmittelflusses pro Zeiteinheit erfolgen und die Vergleichbarkeit der Untersuchungen in dieser Studie wäre nicht gegeben. Zusätzlich würde sich die applizierende Person einer Strahlenbelastung aussetzen, für die es bei dieser Fragestellung keine Indikation gibt, zumal die Tiere narkotisiert sind.

Die Nachinjektion eines Kochsalzbolus im Anschluss an die KM-Injektion basiert auf folgender Überlegung: Der Blutfluss in einer peripheren Vene ist generell langsamer als der KM-Flow bei der Injektion. Nach Beendigung der KM-Injektion geht die Flussgeschwindigkeit in der Vene wieder auf den Normalwert zurück, was zu einer relativen Retention von KM in der Injektionsvene führt. Durch zusätzliche Injektion von physiologischer Kochsalzlösung im Anschluss an die KM-Applikation mit gleicher Flussrate wird das KM-Reservoir ausgespült und der KM-Abstrom nach zentral aufrechterhalten (PROKOP et al. 2007). Weiterhin kann laut verschiedenen Autoren die Gesamtdosis reduziert werden (HOPPER et al. 1997; HAAGE et al. 2000). PUKAS und SCHUIERER (1996) konnten allerdings keinen relevanten Einfluss auf die Zeit-Dichte-

Kurve feststellen. Laut PROKOP et al. (2007b) ist eine Gabe eines Kochsalzbolus vorwiegend in der arteriellen Kontrastierungsphase von Vorteil, für eine spätere Kontrastierungsphase jedoch nicht notwendig. ORLANDI et al. (2006) konnten keinen Einfluss auf die verschiedenen Phasen bei Nachinjektion eines Kontrastmittelbolus im Vergleich zu einer Kontrastmittelinjektion mit der gleichen Menge und Rate ohne anschließendem Bolus feststellen. Eine Reduktion von KM mit anschließendem Bolus führte zu einem geringeren Leberenhancement in der portalvenösen Phase. Auf Nachinjektion mit einem Kochsalzbolus wurde in der vorliegenden Untersuchung aufgrund von praktischen und gerätetechnischen Gründen verzichtet.

Alle Tiere dieser Studie erhielten das KM über einen G20 Venenkatheter in eine der beiden Vv. cephalica antebrachii. Die Applikation des Kontrastmittels in die V. antebrachii ist der Applikation in die V. saphena lateralis vorzuziehen, da es hierbei zu Strömungsartefakten vor allem in der V. cava kommen kann, welche die Befundung erheblich erschweren können (BOSCH et al. 2008). ZWINGENBERGER et al (2005) beschreiben bei einer Kontrastmittelinjektion in die V. saphena lateralis zusätzlich Abschwächungsartefakte in der V. cava caudalis und eine retrograde Füllung der Lebervenen in der arteriellen Phase bei einer CT-Angiographie.

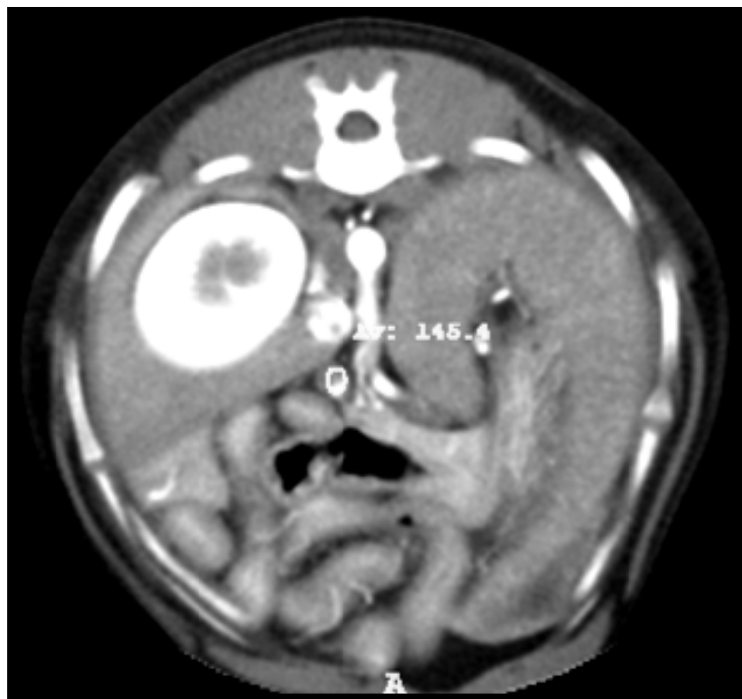


Abbildung 32: Strömungsartefakte in der V. portae nach intravenöser Kontrastmittelgabe

Fehlerquellen in der angewendeten Methode könnten zum einen der unterschiedliche Abstand von der Injektionsstelle in der rechten und linken V. cephalica zum Herzen und eine nicht auszuschließende, lagerungsbedingte Komprimierung der Venen sein.

Diese ist aber aufgrund des angepassten Applikationsdrucks und des Abschaltendrucks von 15 Bar, welcher nie überschritten wurde, zu vernachlässigen (siehe Kapitel 5.1.2.2).

Zeitgleich mit Beginn der maschinellen Kontrastmittelapplikation wurden die CT-Programme manuell gestartet. Bei Applikationsbeginn leuchtete ein Licht an der Injektionspumpe auf, welches als Startsignal für die Untersuchung im Schaltraum genutzt wurde (siehe Kapitel 3.7.1). Das heißt, der Start zum exakt gleichen Zeitpunkt kann nicht gewährleistet werden, dennoch sollte sich der Fehler in der Zeitdifferenz auf deutlich weniger als eine Sekunde belangen.

5.1.4 Anästhesie

Jede Sedierung oder Narkose führt grundsätzlich zur Beeinflussung des Kreislaufes in Abhängigkeit vom jeweiligen Narkosemittel. In der vorliegenden Arbeit wurden verschiedene von ALEF und SCHMIDT-OECHTERING (1993) publizierte Narkoseprotokolle verwendet. Alle Tiere wiesen klinisch keine Reaktionen auf äußere Reize auf und sind somit hinsichtlich der Narkosetiefe vergleichbar. 19 Tiere wurden mit Medetomidin und I-Methadon mit Nachinjektion von Diazepam bei Bedarf, wie von ALEF und SCHMIDT-OECHTERING (1993) beschrieben, in die Narkose eingeleitet. Die Autoren ALEF und SCHMIDT-OECHTERING (1993) wie auch BECKER (1995) beschreiben eine Gabe bis zu 40 µg/kg Körpergewicht Medetomidin. Bei einer Applikation von 40 µg/kg Körpergewicht stellte KIEFER (2005) jedoch einen erheblichen Einfluss auf den arteriellen Blutdruck fest. Auch weitere Autoren beschreiben unerwünschte Wirkungen nach der Gabe von Medetomidin auf das kardiovaskuläre System wie Bradykardie, Arrhythmien, Hyper- und Hypotension und eine erniedrigte Herzleistung (SINCLAIR 2003). Daher wurde in dieser Studie eine Medetomidinkonzentration von nur 10 µg/kg Körpergewicht angewendet (siehe Kapitel 3.5).

Wie von vielen Autoren empfohlen (ALEF und SCHMIDT-OECHTERING G.U. 1993; ILKIW und PASCOE 1995), wurde die Narkose bei allen Tieren mit Isofluran und Sauerstoff als Trägergas aufrecht erhalten. Durch die Kombination der Anästhetika wurde eine nicht vorhersagbare Beeinflussung des Kreislaufes induziert. Die heterogene Kreislaufsituation der Tiere in der Studie entspricht demnach dem klinischen Alltag.

Es konnte kein statistisch signifikanter Unterschied der Herzfrequenzen zwischen den einzelnen Narkosegruppen verzeichnet werden. Auch ist zwischen den Narkosegruppen kein statistisch signifikanter Unterschied des Zeitpunktes der Kontrastmittelanflutungen zu verzeichnen. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass es gewisse Schwankungen der Kreislaufparameter innerhalb der Gruppen gegeben hat, die Gruppen selbst aber miteinander vergleichbar sind.

Ein interessanter Aspekt ist die kurzzeitige Änderung der Herzfrequenz nach der Kontrastmittelgabe. Bei einigen Tieren stieg die Herzfrequenz nach der KM-Applikation um 10 -15 Schläge pro Minute an. Bei den meisten Tieren fiel hingegen die Herzfrequenz deutlich ab. Die Veränderungen waren allerdings kurzzeitig zu verzeichnen und eine objektive Messung des Einflusses auf die Anreicherungszeit ist nicht mehr möglich. Die

Firma Altana gibt für Imeron® Nebenwirkungen im Herz-Kreislaufsystem wie Bradykardie und Tachykardie bei intravenöser Gabe an.

Die EKG-Klemmen wurden im Thoraxbereich der zu untersuchenden Tiere so angelegt, dass deutliche Kammerkomplexe eine Auswertung der Herzfrequenz möglich machten. Eine Lage der Klemmen im Bereich der Hinterextremität wurde aufgrund der Erzeugung von Strahlenartefakten im Untersuchungsbereich unterlassen. Laut ALEF und OECHTERING (1999; 2003) kann die Lage der Klemmen bei Darstellung ausreichend großer Kammerkomplexe so variiert werden, dass es nicht zu einer Störung im Operationsfeld kommt.

Humanmedizinische Patienten erreichten nach einer flüssigen Mahlzeit schneller einen Kontrastmittelpeak und das relative Leberenhancement war geringgradig erhöht (SHEAFOR et al. 1998). Ein Einfluss des prandialen Zustandes auf die Kontrastmittelanreicherungszeit wie bei SHEAFOR et al. (1998) beschrieben, kann bei den untersuchten Tieren, aufgrund der notwendigen Karenzzeit vor einer Anästhesie von mindestens 12 Stunden, vernachlässigt werden.

5.1.5 Festlegung der Untersuchungsparameter

5.1.5.1 Größe der Interessenregion

Die Interessenregion (ROI) im Gefäßlumen wurde so groß wie möglich und so klein wie nötig angepasst. Das Ziel war, dass die ROI den Gefäßquerschnitt ausfüllt, aber an keiner Stelle überschreitet. Eine individuelle Anpassung der ROI wurde auch von GARCIA et al. (1999) bei der Messung der Kontrastmittelanreicherung in der Aorta und der V. portae bei Schweinen angewendet. Somit wurden in der vorliegenden Arbeit keine Maximal- oder Minimalwerte des ROI-Durchmessers vorgegeben. Die Begründung hierfür liegt darin, dass die Gefäßlumina, abhängig von der Größe des untersuchten Tieres, sehr variieren. Eine weitere Ursache ist, dass im Gefäßlumen der V. portae nach intravenöser Kontrastmittelapplikation deutliche Flussphänomene zu verzeichnen sind (siehe Abbildung 32) und bei einer ROI, die nicht das Gefäßlumen maximal ausfüllt, die Gefahr von Messfehlern erhöht wird.

Andere Veröffentlichungen verwenden eine normierte Größe der ROI. Beispielsweise wählte BAE (2003) 40 – 50 mm² Durchmesser der ROI in der Aorta bei vier Schweinen mit einer ähnlicher Körpermasse. HAN et al. (2000) verwendeten eine ROI mit 1 cm Durchmesser in der Aorta und in der V. portae bei 10 Mischlingshunden mit 15 kg Körpermasse. VOGELSANG (2005) wählte bei allen Messungen eine kreisförmige ROI aus, deren Fläche zwischen 3,5 – 4,5 cm² festgelegt wurde. Diese wurde nur bei anatomisch kleineren Strukturen, wie beispielsweise der Aorta, unterschritten. Allerdings sind erwachsene Menschen untersucht worden und eine geringere Variation des Gefäßdurchmessers als in dieser Studie wird vorausgesetzt. Allen aufgeführten Publikationen, welche eine normierte Größe der ROI anstreben, ist eine geringe Varianz des Gefäßdurchmessers der untersuchten Individuen zu eigen, was bei der hier dargestell-

ten Untersuchung aufgrund der stark differierenden Körpermassen der Hunde nicht gegeben ist.

5.1.5.2 Untersuchungsparameter

Das Ziel der Untersuchung ist die Feststellung von Korrelationen zwischen einfach klinisch messbaren Parametern wie Körpermasse, Alter und Herzfrequenz der Tiere und dem Anreicherungsverhalten des Kontrastmittels. Eine Messung der Kontrastmittelanreicherung im Milzparenchym, wie von KOPKA (2001) zur Definition des Beginns der arteriellen Phase empfohlen, wurde unternommen (siehe Kapitel 2.3.2.2). Die gemessenen Werte im Milzparenchym wiesen jedoch eine deutliche Differenz vom Zeitpunkt der früharteriellen Phase auf. Dies unterstützt die These von SANDSTEDE et al. (2001), welchen die Korrelation zwischen Leber und Milzenhancement unsicher erscheint. Die Autoren berichten ebenfalls nur von einer moderaten Korrelation der frühen Kontrastmittelanreicherung in der Leber und der Milz. Dies obwohl beide Organe eine ähnliche Perfusionsrate von $1 \text{ ml g}^{-1} \text{ min}^{-1}$ haben (KOPKA et al. 1996). Folglich wurde hier die Auswertung der gemessenen Parameter unterlassen.

5.1.5.3 Früharterielle Phase

In dieser Studie wurde der Beginn der früharteriellen Phase bei einem Enhancement von 100 HE in der Aorta nach Empfehlungen von KIM et al. (1998) festgelegt.

BERTOLINI et al. (2006) sehen einen Anstieg von 30 HE über der Grundlinie im Aortenlumen als Beginn der arteriellen Phase an. Die Grundlinie liegt (bei einem normalen Hämatokrit) bei 40 – 60 HE (PROKOP et al. 2007). Dies entspricht nach einem Anstieg um 30 HE einem Absolutwert von 70 – 90 HE und ist demnach nahe an den in dieser Studie angewendeten 100 HE gelegen.

ZWINGENBERGER und SCHWARZ (2004) starteten in ihren Untersuchungen den arteriellen Scan zu dem Zeitpunkt, bei dem 15% des aortalen Peaks in einer Probeinjektion (in der Aorta abdominalis) erreicht waren. In der vorliegenden Arbeit liegt der Mittelwert des Maximalwertes in der Aorta bei 627,9 HE (siehe Kapitel 4.2.2). 15% hiervon entsprechen 94,2 HE. Die in dieser Untersuchung angewandten 100 HE kommen dem ebenfalls sehr nahe.

Eine weitere Möglichkeit der Bestimmung der Phasen ist die Kontrastmittelanreicherung im Leberparenchym. Auch hier gibt es verschiedene Autorenmeinungen über den Zeitpunkt. SANDSTEDE et al. (2001) und VOGELSANG (2001; 2005) definieren die arterielle Frühphase als die Phase, in der das selektive Enhancement 20-25% des Enhancements der Portalvenösen Phase (PVP) beträgt. Problematisch ist hierbei, dass die Höhe des maximalen Enhancements in der PVP vorher nicht bekannt und somit keine individuelle Einstellung des Schwellenwertes möglich ist. Ein weiterer Nachteil der Lage des Triggerortes im Organparenchym selbst, ist die Möglichkeit, dass der Schwellenwert nicht erreicht wird, ein „falsches Delay“ gewählt wird oder der Dichteanstieg an einer Stelle überschießend ist und der Scan zu früh startet, ohne dass eine optimale Parenchymkontrastierung erreicht wurde (PROKOP und VAN DER MOLEN

2007b). Daher ist die Triggerung in der Aorta vorzuziehen und das Delay für parenchymatöse Organe dementsprechend abzuschätzen (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b). CAPELL et al. (2001) empfehlen ebenfalls, die Interessenregion für eine kontrastmittelgestützte Leberuntersuchung in die Aorta zu legen. Ein weiterer Vorteil, den Triggerort in das Aortenlumen zu legen, ist das einfache anatomische Auffinden der Aorta. Atembewegungen des Patienten sind nach unseren Erfahrungen in dieser Studie nicht störend, da sich die Aorta, im Gegensatz zur V. portae, in einer der Zwerchfellbewegung gegenüber weniger anfälligen Position befindet.

5.1.5.4 Arterieller und portalvenöser Peak

Der arterielle und der portalvenöse Peak spielen eine große Rolle bei der Planung von computertomographischen Angiographien, da hier eine maximale Kontrastmittelanreicherung in den Gefäßen zur Befunderhebung erforderlich ist. In veterinärmedizinischen Veröffentlichungen wurden die Untersuchungen anhand einer Testinjektion und der Ermittlung des arteriellen und portalvenösen Peaks geplant (FRANK et al. 2003; ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004; ZWINGENBERGER et al. 2005a; ZWINGENBERGER et al. 2005b; STIEGER et al. 2007). Die Nachteile der Testinjektion wurden im Kapitel 2.3.3.2 erörtert, daher ist das Ziel dieser Arbeit die Messung der Zeitpunkte der maximalen Kontrastmittelanreicherung in der Aorta und der V. portae und der Korrelation dieser Werte mit einfach klinisch messbaren Patientenparametern.

5.1.5.5 Arterielle Phase im Leberparenchym

Laut einigen Autoren muss in der CT eine Mindestdifferenz von 10 HE bestehen, um einen Unterschied zum umgebenden Parenchym wahrnehmen zu können (FOLEY et al. 1983; ALPERN et al. 1986; BARON 1994). Daher wurde in der vorliegenden Untersuchung der Beginn der arteriellen Phase im Leberparenchym bei einer Anreicherung um 10 HE festgelegt. Hypervaskularisierte Areale, zum Beispiel ein HCC, weisen aber deutlich früher einen Anreicherungsunterschied von 10 HE zum Restgewebe auf. So muss nicht zwingend ein Dichteanstieg des gesamten Leberparenchyms von 10 HE bestehen, um eine klinische Fragestellung in der arteriellen Phase zu eruieren. Daher sind die in dieser Arbeit gemessenen Zeitpunkte der früharteriellen Phase oder des arteriellen Peaks klinisch interessanter. Die Akzeptanz des Beginns der portalvenösen Phase bei 35 HE ist in der humanmedizinischen Literatur weit verbreitet (KOPKA et al. 1995a; SILVERMAN et al. 1995b; FEUERBACH et al. 1996; ZEMAN et al. 1998; KOPKA 2001). Eine Anreicherung von 10 HE im Leberparenchym entspricht 28,6% von 35 HE. Dies würde wiederum einer Anlehnung an die Kontrastmittelanreicherung von 25% im Leberparenchym zur Definition der arteriellen Phase von SANDSTEDE et al. (2001) und VOGELSANG (2001; 2005) entsprechen. Das Ende der arteriellen Phase im Leberparenchym wurde in dieser Arbeit nach Empfehlungen von KIM et al. (1998), KOPKA (2001) und MEHNERT et al. (2001) bei 20 HE festgelegt.

5.1.5.6 Portalvenöse Phase im Leberparenchym

Eine Indikation zur ausschließlichen Untersuchung während der PVP bietet sich vor allem bei dem Verdacht auf hypovaskularisierte Läsionen an. In der PVP wird eine minimale Kontrastierung des Leberparenchyms von 35 - 50 HE für eine suffiziente Beurteilung gefordert (KOPKA et al. 1995a; SILVERMAN et al. 1995b; FEUERBACH et al. 1996; ZEMAN et al. 1998; KOPKA 2001). Daher wurde in dieser Untersuchung der Zeitpunkt, bei dem eine HE Anreicherung von 35 HE im Leberparenchym erreicht wurde, untersucht. Durch Ausschluss von Tieren mit fragwürdigen Leberbefunden (siehe Kapitel 3.8.2) wurde die Gefahr einer Fehlmessung minimiert. Die Höhe des Scans wurde abhängig von der Lage der V. portae und der Milz durchgeführt und ist nicht auf einen Wirbel standardisiert. Somit erfolgten die Messungen nicht auf der gleichen Höhe und nicht in den gleichen Leberlappen und Leberregionen. Aufgrund der Gefäßversorgung sind zusätzlich Schwankungen in der Anreicherung im Leberparenchym in verschiedenen Arealen zu erwarten. Aufgrund der anatomischen Aufzeigungen (siehe Kapitel 2.3.2.1) der V. portae in der Leber und dem laminaren Blutfluss unter physiologischen Bedingungen kann es zu einer inhomogenen Kontrastmittelanreicherung in den verschiedenen Leberlappen kommen. Dieses Phänomen wird als „streamling“ bezeichnet und wurde schon 1945 in der Humanmedizin beschrieben (HAHN et al. 1945). In der Tiermedizin wird dieses Phänomen vor allem bei portalen Szintigraphien erwähnt (DANIEL et al. 2004). Um diese physiologischen Schwankungen auszugleichen, wurden die Messungen im Leberparenchym möglichst an drei verschiedenen Stellen durchgeführt und Mediane der Werte gebildet.

5.1.5.7 Portalvenöse Phase im Gefäßlumen

In der V. portae wurde ein Schwellenwert von 100 HE als Beginn der portalvenösen Phase (PVP) definiert. Anhand von Vorversuchen wurden Schwellenwerte von 75 und 100 HE miteinander verglichen. Dabei wurde ein Schwellenwert von 100 HE als aussagekräftiger für die klinische Beurteilung von Leberveränderungen ermittelt. Eine Indikation zur Untersuchung während der portalvenösen Phase ist bei den meisten Leberläsionen gegeben, wobei von einigen Autoren bei hypervaskularisierten Veränderungen zusätzlich eine arterielle Phase gefordert wird (PATTEN et al. 1993; MILLER et al. 1998; PORTUGALLER et al. 2002), da die Möglichkeit der Verschleierung einer solchen Läsion in der PVP gegeben ist. Wenn eine Untersuchung in der arteriellen und portalvenösen Phase notwendig ist, muss der Zeitpunkt der PVP subjektiv abgeschätzt, bzw. errechnet werden. Eine Anwendung des Bolus Trackings ist aus technischen Gründen nicht zweimal während einer Untersuchung möglich. Bei der Darstellung einer Gefäßanomalie (wie beispielsweise dem portosystemischen Shunt) erscheint eine isolierte portalvenöse Phase ausreichend. Hier bietet sich ebenfalls die Untersuchung mit einem Schwellenwert von 100 HE in der V. portae an. Durch die Atembewegungen kann es zu einer geringgradigen Lageveränderung der V. portae kommen und folglich zu einer Dislokation der ROI. Da direkt neben der V. portae die A. hepatica verläuft und diese eine bedeutend frühere Anreicherung aufweist, kann es zu einer verfrühten automatischen Auslösung des Scans kommen. Somit ist eine

Apnoephase zum Legen der ROI und zur Kontrastmittelgabe notwendig und wurde in der vorliegenden Studie durchgeführt.

5.1.5.8 Äquilibriumphase

Der Zeitpunkt der Äquilibriumphase wurde in Anlehnung an FOLEY und COX et al. (1989; 1991; 1994) durch die parallel verlaufende Kontrastierungskurven der Aorta abdominalis und des Leberparenchyms definiert. Der Zeitpunkt des parallelen Verlaufs beider Kurven wurde anlehnend an dieser Definition dokumentiert.

5.1.6 Probleme der Methodik

5.1.6.1 Vergleich BT und Dynamische Untersuchung

Eine Limitation dieser Arbeit stellt die Messung derselben Parameter mit zwei verschiedenen Programmen dar. Die Schwellenwertüberschreitung bzw. das Erreichen des Schwellenwertes bei 100 HE in der Aorta und der V. portae wird sowohl mit dem BT als auch mit dem Perfusionsprogramm untersucht. Problematisch erscheint, dass die Zykluszeit zwischen den beiden Programmen differiert. Die Zykluszeit während des axialen Scans beträgt beim BT-Programm 2,25 Sekunden, während sie beim Perfusionsprogramm nur 1,5 Sekunden beträgt. Dies könnte zu einem Zeitunterschied der Messungen von bis zu 0,75 Sekunden zwischen beiden Methoden führen. Des Weiteren wird beim BT-Programm der Zeitpunkt dokumentiert, bei dem der Schwellenwert in der ROI überschritten ist - das heißt, wenn bei Sekunde 0 eine HE von 99 in der ROI ist und 0,1 Sekunden später von 100 HE, wird erst 2,25 Sekunden später eine Überschreitung des Schwellenwertes dokumentiert. Im Perfusionsprogramm hingegen werden die gemessenen Werte idealisiert in einer Kurve aufgetragen und somit etwas angeglichen. Zusammenfassend könnte durch diese hypothetischen Ereignisse ein maximaler Zeitunterschied von drei Sekunden entstehen. Es konnte dahingehend keine Literaturstelle gefunden werden.

5.1.6.2 Anwendung Bolus Tracking

Nach dem Erreichen des Schwellenwertes mit dem Bolus Tracking (BT) gemessen, verstreicht immer eine gewisse Zeit, bis der eigentliche diagnostische Scan startet. Diese ist abhängig von den Geräteparametern und kann somit nur bedingt beeinflusst werden. In der Literatur wird diese Zeitspanne mit 2 – 9 Sekunden angegeben (PROKOP und VAN DER MOLEN 2007b). In der vorliegenden Arbeit wurde der diagnostische Scan nach zwei, spätestens vier Sekunden begonnen.

Sowohl beim Bolus Tracking in der Aorta, als auch in der V. portae war die Anreicherung für die entsprechende Fragestellung ausreichend. Allerdings war dies nicht Ziel dieser Untersuchung und wurde nicht ausgewertet.

5.1.6.3 Dokumentation der Herzfrequenz

Die Herzfrequenz wurde mit einem automatischen Narkoseprotokoll dokumentiert. Zeitgleich mit dem Starten der Kontrastmittelpumpe wurde ein „Mark“ in das Narkoseprotokoll gesetzt. Bis zum Beginn der Kontrastmittelinjektion vergingen 10 Sekunden.

Diese wurden so eingestellt, damit ein Verlassen des Scannerraumes möglich war. In diesen 10 Sekunden könnte sich die Herzfrequenz verändert haben, ohne einer dementsprechenden Dokumentation zu unterliegen. Sie wurde aber zusätzlich auf einem Monitor im Schaltraum beobachtet und änderte sich hierbei vor der KM-Applikation nicht oder nur geringfügig. Diese geringe Schwankung ist bei der Auswertung der Ergebnisse nicht relevant.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

In humanmedizinischen Publikationen wird, bis auf wenige Ausnahmen, eine absolute Kontrastmittelmenge unabhängig vom Patientengewicht appliziert und unterschiedliche Kontrastmittel verwendet. Der theoretische Kontrasteffekt kann aber aufgrund der unterschiedlichen Verdünnung im Kreislauf nicht garantiert werden (KOPKA 2001; AWAI et al. 2004; KISHIMOTO et al. 2007; KISHIMOTO et al. 2008). Folglich können Studien mit Nutzung unterschiedlicher Kontrastmittel und verschiedenen Studiendesigns nur eingeschränkt verglichen werden.

Der Kontrastmittelanstieg auf 100 HE entspricht einer Anreicherung auf einen absoluten Wert. Die Differenz der HE der Basislinie im Gefäßlumen der Aorta oder V. portae und dem Anstieg auf 100 HE ist nicht bei jedem untersuchten Tier dieselbe. Ob eine relative Anreicherung von beispielsweise 30 oder 50 HE in den Gefäßlumina zu ähnlichen Ergebnissen geführt hätte, wurde nicht geprüft.

5.2.1.1 Vergleich der Messmethoden

Die mit dem Bolus Tracking Programm untersuchten Tiere wiesen ein im Durchschnitt 3,4 Sekunden (FAP) und 3,9 Sekunden (PVP) späteres Überschreiten des Schwellenwertes von 100 HE auf, als die mit dem dynamischen Scan untersuchten Tiere. Die Ursachen für diese Zeitdifferenz wurde in Kapitel 5.1.6.1 erörtert und liegt vermutlich an den verschiedenen Untersuchungstechniken.

5.2.2 Arterielle Phasen

5.2.2.1 Früharterielle Phase (FAP)

Bei den Tieren, die mit Bolus Tracking untersucht wurden, beträgt die Zeit, bis der Schwellenwert von 100 HE in der Aorta überschritten ist im Mittelwert $13,2 \pm 3,6$ Sekunden. Im vorwärts gerichteten Regressionsmodell verbleiben zwei Variablen (Gewicht und Herzfrequenz), obwohl die Korrelation nach Pearson ausschließlich eine signifikante Korrelation des Gewichts des Tieres mit dem Zeitpunkt der Überschreitung des Schwellenwertes aufweist. Dieses ist damit zu erklären, dass die Pearsonsche Korrelation auf einer 2-seitigen Signifikanz mit dem Niveau 0,01 geprüft wurde. Die vorwärtsgerichtete Regression prüft einseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05.

Die Zeit, bis der Schwellenwert von 100 HE in der Aorta erreicht ist, beträgt bei den mit der Dynamischen Untersuchung ausgewerteten Tieren, $9,8 \pm 4,3$ Sekunden. Im vorwärts gerichteten Regressionsmodell verbleibt im Gegensatz zum BT nur die Variable Körpergewicht. Der Zeitunterschied von nahezu drei Sekunden zwischen den beiden Untersuchungsmethoden wurde im Kapitel 5.2.1.1 erörtert und liegt vermutlich an den differierenden Untersuchungsmethoden.

Da die Kontrastmittelmenge an die Körpermasse der Tiere angepasst (2 ml/kg) und die Injektionsrate (3 ml/s) konstant war, war eine positive Korrelation der Körpermasse mit dem Anreicherungszeitpunkt zu erwarten. Da die Injektionsrate bei kleineren Hunden, auf das Gewicht bezogen, deutlich höher ist als bei größeren Tieren, ist dies eine Be-

gründung für die inverse Korrelation des Gewichtes mit der Zeitanreicherung. Die im folgenden Abschnitt aufgeführten Ergebnisse von KIM et al. (1998) wie auch von einigen anderen Autoren unterstützen diese These, auch wenn dahingehend noch keine abschließende Einigkeit herrscht (siehe Kapitel 2.2.3). Der Korrelationskoeffizient von 0,59 (BT) und 0,61 (DU) zwischen dem Gewicht und dem Zeitpunkt der Schwellenwertüberschreitung ist als mittelgradig bis gut zu werten.

Bemerkenswert erscheint, dass bei den vorwärts gerichteten Regressionsmodellen unterschiedliche Parameter für die Regressionsgleichungen relevant waren. Beim BT wurden sowohl die Körpermasse als auch die Herzfrequenz mit einbezogen während bei der DU ausschließlich die Körpermasse verbleibt. Hypothetisch gesehen ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Herzfrequenz und dem früharteriellen Anreicherungszeitpunkt zu erwarten. Bei den Untersuchungen von KOPKA (2001) wies die Pulsfrequenz die stärkste negative Korrelation mit der KM-Transitzeit für die arterielle Phase auf. Allerdings wurde allen Patienten gleich viel KM (100 / 150 ml mit 4 ml/s) unabhängig von der Körpermasse appliziert. Auch SCHAD et al. (1981) und CLAUSSEN et al. (1984) stellten in ihren Untersuchungen an humanen Patienten eine inverse Korrelation des Anreicherungszeitpunktes mit der Herzfrequenz fest. In der vorliegenden Arbeit ist eine Tendenz der Ergebnisse bei der BT-Untersuchung in der vorwärts gerichteten Regression zu beobachten, auch wenn dies mit der Pearson-Korrelation nicht mehr statistisch zu sichern ist. Allerdings ist hier erneut das unterschiedliche Signifikanzniveau der beiden angewendeten statistischen Methoden zu beachten. Die BT-Gruppe, ist größer als die DU-Gruppe und es konnten bei 57 im Vergleich zu 36 Tieren die Herzfrequenzen gemessen werden. Eventuell könnte die höhere Patientenzahl für den Einfluss der Herzfrequenz verantwortlich sein.

Da bisher keine direkt vergleichbaren Versuchsansätze in der Literatur beschrieben sind, werden in der folgenden Diskussion hinsichtlich der Zeitpunkte der früharteriellen Phase ähnliche Studien aufgeführt.

Wie in Kapitel 5.1.5.3 beschrieben, starten ZWINGENBERGER und SCHWARZ (2004) in ihren Untersuchungen bei Hunden den arteriellen Scan zu dem Zeitpunkt, bei welchem 15 % des aortalen Peaks bei einer vorherigen Testbolusinjektion erreicht wurden. In diesem Fall war dies nach 8,6 (7,1 – 8,9) Sekunden bei einer Probeinjektion mit 185 mgJ/kg mit einer Injektionsgeschwindigkeit von 5 ml/s gegeben. Die Tiere (fünf Beagle-Mischlinge mit 12 – 23 kg KGW) wurden mit Azepromazin und Butorphanol prämediziert und mit Propofol vertieft. Die Narkose wurde mit einer Isofluraninhalation aufrechterhalten. Leider geben die Autoren keine Informationen zur Kreislauftsituation der untersuchten Tiere an. In der vorliegenden Arbeit wurden ähnliche Werte in der DU ermittelt. Der Mittelwert des Maximalwertes in der Aorta, der mit dem dynamischen Scan untersuchten Tiere, liegt bei 627,9 HE - 15% hiervon entsprechen 94,2 HE. Die in dieser Untersuchung angewandten 100 HE kommen dem sehr nahe. So sind die Werte dieser Untersuchung mit der vorliegenden Studie hypothetisch vergleichbar und stimmen mit den Ergebnissen der dynamischen Untersuchung überein.

Von BERTOLINI et al. (2006) wurde eine relative Anreicherung von 30 HE in der Aorta (kranial des Diaphragmas) bei sechs Hunden verschiedener Rassen ($6,6 \pm 2,6$ kg) mit $6,3 \pm 3,9$ Sekunden gemessen. Es wurden 640 mgJ/kg mit 3 ml/s durch einen 20 – 22 Gauge Katheter in die rechte oder linke V. cephalica antebrachii injiziert. Die Tiere waren mit Midazolam² und Propofol³ sediert. Die Narkose wurde mit einer Isofluraninhalation aufrechterhalten und Remifentanyl⁴ für eine Apnoephase appliziert. Die Dichte von Blut ist abhängig vom Hämatokrit und entspricht bei einem normalen Hämatokrit dem CT-Wert der Muskulatur (40 – 60 HE) (PROKOP et al. 2007). Eine Anreicherung um 30 HE entspricht folglich einer absoluten Anreicherung von 70 – 90 HE im Aortenlumen und ist etwas geringer, als in der vorliegenden Arbeit. Da die Zeitanreicherungskurve in der Aorta kurz nach Beginn der KM-Gabe sehr steil ist (siehe Abb.: 14), sind die Werte trotzdem miteinander vergleichbar. Die Zeitdifferenz von knapp vier Sekunden, im Vergleich zu den gemessenen Werten in der DU in der vorliegenden Untersuchung, ist am ehesten bedingt durch den Körpermasseunterschied. In der vorliegenden Arbeit ist der MW der Körpermasse bei $29 \pm 12,3$. BERTOLINI et al. (2006) untersuchten kleinwüchsige Hunde mit einem portosystemischen Shunt (PSS).

Obwohl die Ergebnisse der beiden aufgeführten Studien bei Hunden unter dem Vor-satz der Anwendung von unterschiedlichen Kontrastmittelarten, -applikationen und Injektionsraten zu vergleichen sind, lässt sich ein Trend der früharteriellen Phase zwischen 6 und 10 Sekunden verzeichnen. Der Einfluss der unterschiedlichen Anästhesieprotokolle ist zu vernachlässigen, da in der vorliegenden Arbeit kein statistisch signifikanter Unterschied der Kontrastmittelanreicherung in der Aorta zwischen den einzelnen Narkosegruppen gemessen wurde. Ganz auszuschließen ist ein Einfluss jedoch nicht. Insbesondere der Einfluss von Remifentanyl, welches eine dosisabhängige Wirkung auf die Herzfrequenz, den kardialen Output und den arteriellen Blutdruck hat (JAMES et al. 1992), bleibt fraglich. Weiterhin erhärten die Ergebnisse dieser Untersuchungen, dass unsere mit dem BT-Programm gemessenen Zeiten eher als „verspätet“ zu betrachten sind.

Der Vergleich mit humanmedizinischen Studien ist aufgrund der stark differierenden Untersuchungsbedingungen ebenfalls nur eingeschränkt möglich. Menschen werden, bis auf wenige Ausnahmen, wach untersucht und meistens wird eine absolute Menge an KM appliziert. MEHNERT et al. (2001) untersuchten 20 humanmedizinische Patienten mit Bolus Tracking in der Aorta descendens. Die Patienten bekamen 120 ml Iomeprol⁵ (300 mgJ/ml) mit 4 ml/s appliziert. Ein Schwellenwert von 60 HE über der Basislinie wurde zwischen 10,3 und 19,7 Sekunden (MW $15,5 \pm 2,8$ Sekunden) nach intravenöser Kontrastmittelgabe erreicht (MEHNERT et al. 2001). Der Schwellenwert

² Ipnovel, Roche, Milan, Italy

³ Rapinovet, Schering-Plough, Comazzo (LO), Italy

⁴ Ultiva, GlaxiSmithKline, Verona, Italy

⁵ Ultravist 300, Schering, Berlin, Germany

von 60 HE über der Basislinie ist in etwa mit einem absoluten Schwellenwert von 100 - 120 HE zu vergleichen, auch wenn die individuellen Parameter der HE im Gefäßlumen hierbei besser berücksichtigt werden.

KOPKA et al. (1995a) untersuchten 30 Patienten mit Bolus Tracking mit einem Schwellenwert von 20 HE über der Basislinie in der Aorta abdominalis. Dieser Schwellenwert wurde nach 19 – 24 Sekunden (Median 10 Sek.) überschritten. Eine relative Anreicherung von nur 20 HE (absolut 60 – 80 HE) ist deutlich niedriger als in dieser Arbeit. CADEMARTIRI et al. (2004) verglichen Test Bolus versus Bolus Tracking bei 38 humanmedizinischen Patienten. Der Schwellenwert bei Anwendung des BT wurde bei 100 HE über der Baseline (absolut 140 – 160 HE) eingestellt. Das Kontrastmittel Iodixanol⁶ (320 mgJ/ml) wurde mit 4 ml/s und einem Gesamtvolumen von 100 ml durch eine 18 Gauge Kanüle in die Kubitalvene appliziert. Dieser Schwellenwert wurde nach $16,4 \pm 2,7$ Sekunden erreicht. Interessanterweise ist die Streuung der Werte mit einer Standardabweichung von 2,7 Sekunden sehr gering.

KIM et al. (1998) führten eine dynamische CT-Untersuchung an 100 humanmedizinischen Patienten in vier randomisierten Gruppen zu je 25 Patienten durch. Die Menge Iomeprol⁷ (300 mgJ/ml) wurde bei allen Patienten mit 90 ml dosiert und mit 2, 3, 4 und 5 ml/s in die Antekubitalvene durch eine 19 Gauge Kanüle appliziert. Der Schwellenwert von 100 HE in der Aorta wurde nach 26 ± 5 , 19 ± 3 , 18 ± 4 , 18 ± 4 Sekunden erreicht. An diesen Ergebnissen wird erneut verdeutlicht, dass eine schnellere Injektionsrate mit einer früheren Anreicherung einhergeht, wie auch von einigen anderen Autoren beschrieben (siehe Kapitel 2.2.3 und 5.1.3.2). Bei dieser Untersuchung ist am ehesten die zweite Zeitmessung (19 ± 3 Sekunden) mit unserer Arbeit zu vergleichen. Allerdings ist die relative Kontrastmittelmenge geringer als bei unserer Untersuchung. Eine Menge von 2 ml/kg trifft nur bei einem 45 kg schweren Patienten zu. Die humanmedizinischen Patienten hatten Körpermassen von 34 – 84 kg (Mittelwert 55 kg KGW). Der Schwellenwert bei humanmedizinischen Patienten in den aufgeführten Veröffentlichungen liegt bei im MW bei 15 bis 26 Sekunden und ist später als bei Hunden erreicht. Dies liegt vermutlich an der höheren Körpermasse, der humanmedizinischen Patienten und den differierenden Untersuchungsprotokollen.

5.2.2.2 Arterieller Peak

Die Zeit bis der arterielle Peak erreicht ist, beträgt im Mittel $24,5 \pm 8,6$ Sekunden. Das Regressionsmodell, welches die Herzfrequenz mit einbezieht, weist eine Korrelation von $R = 0,92$ bzw. $R\text{-Quadrat} = 0,84$ auf. Diese Korrelation ist die höchste von allen untersuchten Modellen dieser Arbeit. Im Gegensatz zur früharteriellen Phase der mit der DU gemessenen Tiere, ist hier die Herzfrequenz bei der vorwärtsgerichteten Regression von Relevanz. In einem Tiermodell führten BAE et al. (1998c) einen inversen Zusammenhang zwischen dem kardialen Output, den Kontrastmittelanflutungszeiten

⁶ Visipaque, Amersham Health, Little Chalfont, England

⁷ Iomeron, Einsai, Tokyo, Japan

und dem maximalen Peak auf. In der vorliegenden Untersuchung wurde zwar nicht der kardiale Output gemessen, aber ein Einfluss der Herzfrequenz auf den Anreicherungszeitpunkt nachgewiesen.

KORMANO et al. (1983) wie auch PLATT et al. (1999) beschreiben in ihren Untersuchungen einen linearen inversen Zusammenhang zwischen dem Gewicht und dem maximalen Anreicherungszeitpunkt in der Aorta. In der vorliegenden Studie wurde ein positiver linearer Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt des Peaks und dem Gewicht dargelegt. Das bedeutet je schwerer ein Tier, desto später wurde der Peak erreicht. Da das Kontrastmittelvolumen, jedoch nicht die Applikationsrate, an die Körpermasse angepasst wurde, war dies zu erwarten. Bei KORMANO et al. (1983) und PLATT et al. (1999) wurde die Kontrastmittelmenge nicht an die Körpermasse angepasst, damit bekamen schwerere Patienten prozentual weniger Kontrastmittelvolumen. Folglich wurde der Peak bei ihnen nach links (also früher) verschoben.

HAN et al. (2000) untersuchten die Kontrastmittelanreicherung in der Aorta, der V. portae und der Leber bei 10 Mischlingshunden (Gewicht 15 kg) in einer dynamischen CT-Untersuchung. Sie applizierten verschiedene Kontrastmittelvolumina mit unterschiedlichen Raten und verglichen die Ergebnisse. Das KM Rayvist 300⁸ (300 mgJ/ml) wurde durch eine 18 Gauge Kanüle appliziert. Die Tiere wurden intramuskulär mit Ketamin sediert und wenn notwendig mit Sodium Thiamylal vertieft. Bei der Gabe von 2 ml/kg und 2 ml/s (was am ehesten mit der vorliegenden Arbeit zu vergleichen ist) wurde der Peak in der Aorta nach $23,6 \pm 5,6$ und in der V. portae nach $38,6 \pm 6,9$ Sekunden erreicht. Bei der Gabe von 3 ml/kg und 2 ml/s wurde der Peak in der Aorta nach $32,1 \pm 7,6$ und in der V. portae nach $47,9 \pm 16,3$ Sekunden erreicht. Die Autoren stellten in ihrer Arbeit fest, dass, je höher das applizierte Volumen ist, desto später der Peak in der Aorta und V. portae erreicht wird. Die Ergebnisse mit $23,6 \pm 5,6$ Sekunden von HAN et al. (2000) gegen $24,5 \pm 8,6$ (vorliegende Arbeit) weichen kaum voneinander ab. Auffallend hingegen ist die geringere Streuung der Parameter bei HAN et al. (2000). Dies ist vermutlich mit einer deutlich homogeneren Gruppe (Tiere mit ausschließlich 15 kg) zu erklären.

ZWINGENBERGER et al. (2004) messen den arteriellen Peak nach einer Testinjektion mit 185 mgJ/ml mit 5 ml/s nach $12,0$ ($9,7 - 13,6$) Sekunden. Dieser frühere Zeitpunkt im Vergleich mit dieser Arbeit unterstützt erneut die Aussage von GARCIA (1996), BAE et al. (1998b) und HAN et al. (2000), nach der mit einer höheren Injektionsrate die Zeit-Anreicherungskurve in der Aorta nach links verschoben wird (Kapitel 2.2.3 und Kapitel 5.1.3.2). Leider geben ZWINGENBERGER et al. (2004) nicht den Peakwert in HE an. Theoretisch müsste dieser aufgrund des kleineren Gesamtvolumens des KMs geringer als in der vorliegenden Arbeit sein.

WINTER et al. (2005) führten eine Computertomographische Angiographie bei fünf Beagle durch und stellten eine große individuelle Variation der untersuchten Tiere in

⁸ Schering, Germany

Bezug auf die Zeitdauer bis zum arteriellen und portalvenösen Peak fest. Sie applizierten 128 mgJ/kg (Ditrizoate Meglumine⁹) durch eine 18 Gauge Kanüle in die V. cephalica antebrachii mit 5 ml/s. Der arterielle Peak war nach 2 - 7 Sekunden (Median 2 Sekunden) erreicht. Dies ist deutlich früher, als in dieser Arbeit gemessen, aber auch dies ist mit der höheren Injektionsrate (5 ml/s versus 3 ml/s) und dem geringeren Gesamtdosierungsvolumen (128 mgJ/kg im Vergleich zu 300 mgJ/kg) zu erklären.

Zusammenfassend liegt der arterielle Peak bei Hunden zwischen 2 - 24 Sekunden und ist sehr stark abhängig von der Applikationsart. Da aber in der vorliegenden Studie dieser hohe Korrelationskoeffizient von Anreicherungszeitpunkt und Gewicht erstellt werden konnte, ist eine Anwendung der daraus hervorgehenden Formel klinisch sehr sinnvoll.

In der schon erwähnten Studie von KIM et al. (1998) wurden 100 humanmedizinische Patienten in 4 verschiedene Gruppen zu je 25 Patienten randomisiert. Die Gabe von Iomeprol (300 mgJ/ml) wurde bei allen Patienten mit 90 ml dosiert und mit 2, 3, 4 und 5 ml/s in die Antekubitalvene durch eine 19 Gauge Kanüle appliziert (KIM et al. 1998). Der arterielle Peak wurde nach 52 ± 4 , 37 ± 4 , 31 ± 3 und 27 ± 3 Sekunden erreicht. Der zweite Wert (Peak nach 37 ± 4) ist von der Applikation am ehesten mit unserer Untersuchung zu vergleichen, stellt sich aber höher als erwartet dar.

BADER et al. (2000) haben an 24 Freiwilligen einen arteriellen Peak nach 15,5 Sekunden und einen portalvenösen Peak nach 23,6 Sekunden gemessen. Die Probanden bekamen 40 ml (300 mgJ/kg) Kontrastmittel¹⁰ mit 10 ml/s, gefolgt von 40 ml Kochsalzlösung in die Kubitalvene, durch eine 17 Gauge Kanüle appliziert. Die Kontrastmittelmenge ist, verglichen mit der vorliegenden Arbeit, sehr wenig und die Infusionsgeschwindigkeit sehr hoch. Dies erklärt das deutlich frühere Erreichen des Peaks. Eine anschließende Bolusinjektion von Kochsalz führte zusätzlich zum Aufrechterhalten des Kontrastmittelstroms in den peripheren Venen und zusätzlich zu einem früheren Anfluten des KMs.

Bei einer Untersuchung mit verschiedenen Kontrastmittelmengen und Injektionsraten bei humanmedizinischen Patienten variierte der Peak in der Aorta zwischen 12,2 und 21,8 Sekunden (CLAUSSEN et al. 1984). Mit steigender Injektionsgeschwindigkeit (4, 8, 14, 16 ml/s) wurde der Peak früher erreicht und mit steigendem Kontrastmittelvolumen (35 – 50 bzw. 60 – 90 ml) verzögert. Interessanterweise wird in dieser Arbeit auch ein statistisch signifikanter Zusammenhang des Peakzeitpunktes ($p < 0,05$) mit der Pulsfrequenz aufgeführt. Je höher der Puls, umso früher wurde der Peak erreicht (CLAUSSEN et al. 1984). Dies wurde auch mit vorwärtsgerichteter Regression in der Arbeit hier nachgewiesen. Im zweiten Modell der Regressionsgleichung wird die Herzfrequenz mit einem negativen Faktor ($-0,07 \times HF$) mit einbezogen. Die kurze Zeitdauer bis zum Erreichen des Peaks (12,2 – 21,8 s) kann durch das geringere Kontrastmittelvolumen (max. 90 ml) und der höheren Injektionsrate (4 – 16 ml/s), im Vergleich mit

⁹ Hypaque 60, Amersham Health, Princeton, NJ

¹⁰ Ultravist; Schering AG, Berlin

der vorliegenden Arbeit, erklärt werden. Zusammenfassend ist auch in den humanmedizinischen Studien eine stark von der Applikationsform abhängige Schwankung der Zeitpunkte von 12 – 37 Sekunden erfassbar.

5.2.2.2.1 Injektionsdauer und arterieller Peak

In der vorliegenden Studie war eine signifikante Korrelation zwischen Injektionsdauer und Peakzeitpunkt festzustellen (mit einem hohem Korrelationskoeffizienten $r = 0,9$ und wenn die HF hinzugezogen wird $r = 0,92$). Dies ist aufgrund der engen Korrelation des Zeitpunktes mit dem Körpergewicht zu erwarten, da die Injektionsdauer aufgrund der gleichen Rate (3 ml/s) proportional abhängig vom Gewicht des untersuchten Tieres war. Der Mittelwert des Peakzeitpunktes ist 5 Sekunden nach Injektionsende zu verzeichnen.

BAE et al. (1998a) untersuchten drei Schweine (20 – 25 kg) in drei verschiedenen Serien. Sie applizierten 2 ml/kg Kontrastmittel (Iothalamate Meglumine¹¹ mit 282 mgJ/kg) mit Injektionsraten von 0,1 – 4 ml/s. Der aortale Peak war 7 Sekunden (Mittelwert 2,8 Sekunden) nach Applikationsende zu verzeichnen. Laut den Autoren impliziert das Ergebnis, dass sich die Zeit bis zum arteriellen Peak aus der Summe der Injektionsdauer und dem Bolustransfer von der Injektionsstelle zur Aorta angleicht (BAE et al. 1998b).

In der humanmedizinischen Arbeit von ICHIKAWA et al. (2006) wurde ebenfalls ein enger Zusammenhang der Injektionszeit mit dem aortalen Peak gefunden. Die Autoren stellten fest, dass der Peak immer 10 Sekunden nach dem Injektionsende erreicht wurde. Die Autoren begründen dies damit, dass während der gesamten Injektionszeit das Kontrastmittel kontinuierlich ins rechte Herz fließt, von wo aus es über den Lungenkreislauf in die Aorta gepumpt wird. Während dieses „ersten Intervalls“ wird ein kontinuierlicher Kontrastmittelanstieg in der Aorta erwartet, da wenig Abfluss in die viszerale Organe im Vergleich zum KM-Anstieg durch die Injektion erfolgt (ICHIKAWA et al. 2006). Das sogenannte „zweite Intervall“ startet kurz nachdem die Injektion beendet ist. Der Kontrastmittelstrom zum rechten Herzen bleibt erhalten. Nach dem Peak in der Aorta kommt es zum Abfallen der Kurve, da kaum mehr Kontrastmittelzufluss, sondern überwiegend KM-Abfluss vorherrscht (ICHIKAWA et al. 2006). Der zweite Teil hängt nach Meinung der Autoren allein vom kardialen Output ab. Somit ist die Zeitverzögerung nach Injektionsende (in der Studie 10 Sekunden) bis zum Erreichen des Peaks identisch mit dem „zweiten Intervall“ und nicht abhängig von der Injektionszeit (ICHIKAWA et al. 2006). Der Wert bis zum aortalen Peak errechnet sich laut den Autoren:

Peak Aorta = Injektionsdauer + 10 Sekunden (ICHIKAWA et al. 2006).

Beachtenswert erscheint, dass die humanmedizinischen Studien eine Differenz von 10 Sekunden aufführen, während die tiermedizinischen Studien (BAE et al. und die vorliegende Studie) Werte von 5 bis 7 Sekunden aufführen. Die Herzfrequenz ist bei Hunden

¹¹ Conray 60; Malinkrodt Medical, St Louis, Mo

und Schweinen höher, was wiederum zu einer Verkürzung des „zweiten Intervalls“ führen würde und die Zeitdifferenz erklären könnte.

Vereinfacht lautet die Formel dieser Arbeit:

$$\text{Peak Aorta} = \text{Injektionsdauer} + 5 \text{ Sekunden}$$

5.2.2.3 Arterielle Phase 10-20 HE

Der Beginn der arteriellen Phase im Leberparenchym (bei einer Anreicherung um 10 HE) wurde nach 22 ± 9 Sekunden gemessen. Das Ende der arteriellen Phase im Leberparenchym (bei einer Anreicherung um 20 HE) ist nach $27,5 \pm 10,1$ Sekunden erreicht. Bei beiden Messungen ist eine mittelmäßige Korrelation dieser Zeitpunkte mit dem Gewicht von R-Quadrat 0,23 und 0,34 in der vorwärtsgerichteten Regression zu verzeichnen.

Die reine AP, vor einem portalen KM-Einstrom in die Leber, ist sehr kurz und wird von verschiedenen Autoren beim Menschen zwischen 7-20 Sekunden angegeben (FREDERICK et al. 1996; KOPKA et al. 1996). Laut PROKOP und VAN DER MOLEN (2007a) ist die rein arterielle Phase unabhängig von der Geschwindigkeit der KM-Applikation und dauert nur etwa acht Sekunden an. Auch in der vorliegenden Untersuchung ist die reine arterielle Phase im Leberparenchym mit durchschnittlich sieben Sekunden erwartungsgemäß kurz.

Für die klinische Anwendung ist der Zeitpunkt der arteriellen Phase im Leberparenchym insofern wichtig, da hiermit der Nachweis erfolgt, dass selbst bei der Durchführung eines Scans zum Zeitpunkt des arteriellen Peaks (nach $24,5 \pm 8,6$ Sekunden), noch eine diagnostische arterielle Phase im Leberparenchym besteht. Dies ist von Relevanz, da der Zeitpunkt des arteriellen Peaks die höchsten Korrelationskoeffizienten mit den klinischen Parametern (Gewicht und Herzfrequenz) beinhaltet und somit am besten vorhersagbar und unter klinischen Bedingungen anzuwenden ist.

Die arteriellen Phasen, gemessen im Leberparenchym, weisen eine eher geringe Korrelation mit dem Gewicht auf, vermutlich da die Messung weniger standardisiert ist. Aufgrund von Fehlmessungen durch die Interferenz von Lebergefäßen ist man beim Legen der ROI im Leberparenchym auf kleinere, gefäßärmere Areale in der Leber reduziert. Wegen technischen Gegebenheiten kann nicht das gesamte Leberparenchym untersucht werden, sondern nur die Areale innerhalb einer Schnittebene. Bei der dynamischen CT wurden über einen Zeitraum von etwa 60 Sekunden Bilder in vier axialen Schnittebenen gemacht und anschließend die ROIs ausgewertet. Dies gibt aber nur Aufschluss über einen kleinen Anteil der Leber. Ein Scannen der gesamten Leberlänge mit einer dynamischen CT ist bei dem vorliegenden Gerät aus technischen Gründen nicht möglich.

Zudem reicherte das Leberparenchym subjektiv heterogen KM an und, was ein heterogenes Ergebnis verursachen kann. Die inhomogene Anreicherung könnte durch den anatomischen Gefäßzufluss zu erklären sein. Dieses Phänomen ist in den Portalgefäßen beschrieben (siehe Kapitel 5.1.5.6) und gilt vermutlich auch für die arterielle Blut-

versorgung der Leber. Hinzu kommt, dass bei einer Anreicherung von 20 HE im Leberparenchym die portalvenöse Kontrastmittelanreicherung beginnt.

KOPKA et al. (1995a) untersuchten 30 humanmedizinische Patienten mit Bolus Tracking (s.o.). Die Patienten bekamen 100 ml Iopromid (300 mgJ/kg) mit 4 ml/s mit einem Powerinjektor appliziert. Als Schwellenwert im Leberparenchym wurde ein Anstieg von 20 HE festgelegt. Das Überschreiten des Schwellenwertes im Leberparenchym variierte zwischen 24 und 46 Sekunden (Mittelwert 33 Sekunden). Dies ist ungefähr mit der vorliegenden Arbeit ($27,5 \pm 10,1$ Sekunden) zu vergleichen und beinhaltet ebenfalls eine große Schwankung der Werte (24 - 46 Sekunden) auf.

In der schon beschriebenen Untersuchung von KIM et al. (1998) mit 100 humanmedizinischen Patienten in vier randomisierten Gruppen zu je 25 Patienten und der Gabe von 90 ml Iomeprol (300 mgJ/ml) mit 2, 3, 4 und 5 ml/s in die Antekubitalvene durch eine 19 Gauge Kanüle wurde eine Anreicherung von 20 HE im Leberparenchym nach 45 ± 10 , 37 ± 6 , 34 ± 10 und 34 ± 8 Sekunden gemessen. Dieses Ergebnis unterstützt die These einiger Autoren, welche ein höheres Enhancement des Leberparenchyms bei schnelleren Injektionsraten postulieren (DEAN et al. 1980; BERLAND und LEE 1988; SMALL et al. 1994; CHAMBERS et al. 1994b; GARCIA et al. 1996). Von der Injektionsgeschwindigkeit ist der zweite Wert am ehesten mit dem Wert der vorliegenden Arbeit zu vergleichen (37 ± 6 versus $27,5 \pm 10,1$ Sekunden).

Eine Erklärung für die spätere Anreicherung um 20 HE bei humanmedizinischen Patienten (MW 33 und 34 Sekunden) ist vermutlich mit der geringeren Kontrastmittelmengen (90 ml insgesamt) zu erklären. GARCIA et al. (1999) fanden bei ihren Untersuchungen an drei Schweinen heraus, dass die Injektionsrate keinen Effekt auf das hepatische Enhancement hat. Wohingegen das Kontrastmittelvolumen einen starken positiven Effekt auf die Kontrastmittelanreicherung im Leberparenchym aufweist. Dies korreliert mit den Ergebnissen unserer Untersuchung (27 Sekunden) im Vergleich mit den humanmedizinischen Patienten (33 und 34 Sekunden), welche ein relativ geringeres Kontrastmittelvolumen appliziert bekamen.

5.2.3 Portalvenöse Phasen

5.2.3.1 Portalvenöse Phase (PVP)

In der vorliegenden Arbeit beträgt die Zeit, bis der Schwellenwert von 100 HE in der V. portae überschritten, bzw. erreicht ist bei den mit dem BT gemessenen Tieren $31,6 \pm 8,6$ Sekunden und bei der dynamischen Untersuchung $27,6 \pm 8,7$ Sekunden. Im Modell 2 bei der vorwärtsgerichteten Regressionsanalyse bei der DU-Gruppe wird das Alter mit einbezogen. Hier stellt sich die Frage wie dieses Ergebnis zu interpretieren ist. Die BT-Gruppe ist mit einem Mittelwert von $56,3 \pm 44,2$ Monaten deutlich jünger als die DU-Gruppe ($80,6 \pm 56,6$ Monate) und somit könnte ein Einfluss des Alters bei der BT-Gruppe verborgen worden sein.

Problematisch bei der Messung der Kontrastmittelanreicherung in der V. portae ist die inhomogene Kontrastmittelanflutung im Lumen der V. portae. Es kommt subjektiv häufiger zu Strömungsartefakten im Vergleich mit der arteriellen Phase (siehe Abb. 32 Kapitel 5.1.3.2). Dies führt dazu, dass die Lage und Größe der ROI theoretisch einen bedeutend höheren Einfluss auf die Anreicherungszeit hat als bei der arteriellen Phase. Problematisch ist zusätzlich die Positionierung der ROI in der V. portae bei der Planung des BT im Vergleich zum Aortenlumen (siehe auch Kapitel 5.1.5.7). Der Kontrastunterschied zwischen der Aorta und dem umliegenden Gewebe ist aufgrund der Lokalisation in Höhe des kranialen Leberpols sehr gut, da die Aorta hier von Lungengewebe mit einer deutlich niedrigeren Dichte umgeben wird. Somit ist es einfach, eine ROI das Gefäßlumen ausfüllend zu positionieren. Die V. portae hingegen ist nativ schwieriger zu lokalisieren und die Abgrenzung zum umliegenden Gewebe ist durch ähnliche Dichtewerte der Strukturen erschwert.

Zusätzlich weist die V. portae im Verlauf der Untersuchung trotz der durchgeführten Apnoephase eine höhere Beweglichkeit als die Aorta auf. Dies spielt bei der Auswertung der Anreicherungszeiten bei der DU eine große Rolle, da die Größe der ROI so angepasst werden musste, dass sie in jedem Schnittbild im Lumen des Gefäßes zum Liegen kommt. Umso überraschender ist, dass der Korrelationskoeffizient des Anreicherungszeitpunktes der PVP mit dem Gewicht mit 0,62 (BT) und 0,67 (DU) höher als bei der FAP ist.

ZWINGENBERGER et al. (2004) haben in ihren Untersuchungen 15 % des Peaks in der V. portae nach 14,6 (10,7 – 16,3) Sekunden gemessen. Da der Peak in der V. portae nicht so hoch wie der in der Aorta ist, kann von einem deutlich niedrigeren Schwellenwert als 100 HE ausgegangen werden. Folglich sind die Werte sehr schwer mit den in dieser Untersuchung gemessenen Werten zu vergleichen. Zusätzlich kommen noch die geringere Injektionsmenge, Injektionsrate und die differierende Kontrastmittelrezeptur hinzu. Die aufgeführten Ergebnisse von KOPKA et al. (1995a) weisen in der V. portae ein Enhancement von 20 HE zwischen 14 und 33 Sekunden auf. Auch dieses Ergebnis ist leider kaum mit der vorliegenden Arbeit zu vergleichen.

5.2.3.2 Portalvenöser Peak

Die Zeit, bis der portalvenöse Peak erreicht ist, beträgt im Mittel $43,6 \pm 13,4$ Sekunden. Bei der vorwärtsgerichteten Regression wird das Alter in Monaten mit in das Modell aufgenommen, obwohl mit der Korrelation nach Pearson keine signifikante Korrelation zwischen den beiden Werten zu verzeichnen ist. Auch hier kommen vermutlich die unterschiedlichen Signifikanzniveaus der verschiedenen statistischen Verfahren zu tragen. Zusätzlich kann ein biologischer Einfluss, der nicht ohne weiteres mit der Pearsonschen Korrelation aufzudecken ist, nicht ausgeschlossen werden.

Interessanterweise weist das Alter im zweiten Modell der vorwärtsgerichteten Regression eine inverse Korrelation mit dem Zeitpunkt auf. Das bedeutet, je älter die Tiere sind, desto schneller ist der portalvenöse Peak erreicht. Eine Erklärung für dieses statistische Ergebnis fällt schwer. Rein hypothetisch könnte es mit der mesenterialen Durchblutung zusammenhängen. Eventuell ist diese bei jüngeren Tieren verlangsamt oder es kommt zu einer stärkeren Verdünnung des angereicherten Blutes im Vaskularbett des Splanchnikusgebiets. Es konnte dahingehend keine erklärende Literaturstelle gefunden werden.

In der oben erwähnten Studie von ZWINGENBERGER et al. (2004) wurde ein portalvenöser Peak nach 33 Sekunden ($24,9 - 37,3$) gemessen. Die Hunde bekamen 5 ml/s und 185 mgJ/kg appliziert. Dies ist etwas früher als in der vorliegenden Arbeit. FRANK et al. (2003) führten eine helicale CT-Portographie an 10 klinisch gesunden und 10 Hunden mit nachgewiesenem PSS durch. Die Tiere bekamen 0,55 ml/kg (400 mg J/kg) Natrium Iothalamate¹² durch einen 18-22 Gauge Katheter in die V. cephalica mit 5 ml/s appliziert. Es wurde eine dynamische Untersuchung mit einem Intervall von 4,5 Sekunden durchgeführt. Die Tiere unterlagen verschiedenen Anästhesieprotokollen. Die gesunden Hunde ($12,73 - 31,82$ kg; Median 20,9 kg) wiesen einen Peak in der V. portae nach 34,5 – 66 Sekunden (Median 43,5 Sekunden) auf. Die Tiere mit einem PSS ($1,8 - 24$ kg, Median 6,75 kg) wiesen einen Peak nach 16,5 – 70,5 Sekunden (Median 34,5 Sekunden). Hierbei ist der enorme Gewichtsunterschied der Tiergruppe zu beachten, welcher sicherlich ein Grund für die deutlich frühere Anreicherung der PSS-Gruppe darstellt. Der Wert von 43,5 Sekunden entspricht interessanterweise, trotz der differierenden Kontrastmittelmengen, dem Wert in unserer Untersuchung ($43,6 \pm 13,4$ Sekunden).

WINTER et al. (2005) führten eine CTA bei fünf Beagle durch und stellten wie auch FRANK et al. (2003) eine große individuelle Variation der untersuchten Tiere in Bezug auf die Zeit bis zum arteriellen und portalvenösen Peak fest. WINTER et al. (2005) applizierten fünf Beagle ein Kontrastmittel (128 mgJ/kg, Ditrizoate Meglumine¹³) durch eine 18 Gauge Kanüle mit 5 ml/s in die V. cephalica antebrachii. Der Peak in der V. portae wurde nach 23 – 46 Sekunden (Median 17 Sekunden) erreicht.

¹² Conray 400™, Mallinkrodt, Inc., St. Louis, MO

¹³ Hypaque 60, Amersham Health, Princeton, NJ

GARCIA et al. (1999) fanden bei ihren Untersuchungen an drei Schweinen heraus, dass die Injektionsrate keinen Effekt auf das portale Enhancement hat. Die Erklärung dafür könnte sein, dass ein höherer aortaler Peak bei einer erhöhten Injektionsrate aufgrund des Boluseffektes kommt, dieser sich aber verbraucht, wenn das angereicherte Blut im Vaskularbett des Splanchnikusgebiets verdünnt wird (GARCIA et al. 1999). Die ähnlichen Zeiträume der aufgeführten Studien (FRANK et al. 2003; ZWINGENBERGER und SCHWARZ 2004; WINTER et al. 2005) und der vorliegenden Studie untermauern die von GARCIA et al. (1999) aufgestellte These. Dabei gilt zu beachten, dass die von ZWINGENBERGER et al. (2004) und Winter et al. (2005) gemessenen Werte etwas kürzer sind und eventuell mit der differierenden Kontrastmittelrezeptur oder der Gesamtkontrastmittelmenge zu erklären sind.

BERTOLINI et al. (2006) haben den Peak in der V. portae mit einem Enhancement von $240 \pm 14,1$ HE und nach $8,3 \pm 2,8$ Sekunden bei 6 Hunden verschiedener Rassen ($6,6 \pm 2,6$ kg und 41 ± 28 Monaten) gemessen (s.o.). Die Tiere bekamen 2 ml/kg Visipaque¹⁴ mit 3 ml/s appliziert. Dies ist trotz des geringen Gewichts der Tiere sehr kurz und kann auch im Vergleich mit den anderen aufgeführten Studien nicht erklärt werden.

5.2.3.3 Portalvenöse Phase 35 HE

Der Beginn der portalvenösen Phase im Leberparenchym (bei einer relativen Anreicherung um 35 HE) wurde nach $33,25 \pm 11,8$ Sekunden gemessen. Es ist eine mäßige Korrelation des Zeitpunktes mit dem Gewicht von R-Quadrat von 0,29 zu verzeichnen. Die gemessenen Zeitpunkte des Beginns der portalvenösen Phase im Leberparenchym und der PVP im Gefäßlumen ($31,6 \pm 8,6$ Sekunden mit dem BT und $27,6 \pm 8,7$ Sekunden bei der dynamischen Untersuchung) stimmen gut überein und verdeutlichen die klinische Relevanz des untersuchten Zeitpunktes. Die geringe Korrelation der Zeitpunkte mit dem Gewicht (auch im Vergleich mit den anderen gemessenen Parametern), könnte auf die oben beschriebene Problematik der Messung im Leberparenchym zurückzuführen sein (siehe Kapitel 5.1.5.6 und 5.2.2.3).

Viele Autoren fordern ein Mindestenhancement des Leberparenchyms bei der portalvenösen Phase von 35 – 50 HE, beschreiben aber keine Zeitpunkte, die direkt mit dieser Arbeit zu vergleichen sind. Meistens wurden Protokolle erstellt und anhand der Mindestanreicherung eine qualitative Aussage über das jeweilige Protokoll gemacht. Die Autoren geben einen Zeitraum von 60 – 70 Sekunden nach Applikationsbeginn für die portalvenöse Phase an (KOPKA et al. 1995a; SILVERMAN et al. 1995b; FEUERBACH et al. 1996; ZEMAN et al. 1998; KOPKA 2001)

Die Behauptung von verschiedenen Autoren (DEAN et al. 1980; BERLAND und LEE 1988; SMALL et al. 1994; CHAMBERS et al. 1994b; GARCIA et al. 1996), nach denen bei schnelleren Injektionsraten ein höheres und teilweise früheres (CHAMBERS et al. 1994a; 1994b) Enhancement des Leberparenchyms zu beachten ist, stimmen mit den

¹⁴ 320, Amersham Health, Princeton, HC

Ergebnissen in dieser Arbeit überein. Da bei einem kleineren Gewicht eine verhältnismäßig größere Injektionsrate anzunehmen ist und der Schwellenwert von 35 HE gewichtsabhängig schneller erreicht wird. Allerdings ist der Korrelationskoeffizient mit dem Gewicht mäßig und dies wiederum würde der oben aufgeführte These von GARCIA et al. (1999) entsprechen, bei der die Injektionsrate keinen Effekt auf das portale Enhancement hat.

5.2.4 Äquilibriumphase

Die Äquilibriumphase wurde subjektiv gemessen und führte zu einem Mittelwert von $52,7 \pm 17,4$ Sekunden. Die Unterschiede zwischen den Narkosegruppen, die mit ANOVA und Bernoulli gemessen wurden, sind mit einem stark konservativ gemessenen p von 0,0125 nicht mehr nachzuweisen und sind demnach klinisch weniger relevant.

FOLEY et al. (1994) messen die Äquilibriumphase nach 95,1 Sekunden. Sie applizierten 180 ml des jodhaltigen Kontrastmittels Reno M 60¹⁵ (50 g absolute Jodmenge) mit 3 ml/s bei 59 Patienten (mittlere Körpermasse 64 kg). Obwohl die Injektionsrate und die Jodmenge (ein 80 kg schwerer Hund würde bei unserer Arbeit 48 g Jod bekommen) mit der vorliegenden Arbeit vergleichbar sind, wurde die Phase dennoch deutlich später erreicht. Vermutlich liegt dies an den leichteren Patienten in unserer Studie. ROCHE et al. (1996) untersuchten die Äquilibriumphase bei Kindern, welche verschiedenen Injektionsprotokollen unterlagen. Die Patienten wiesen Körpermassen von 6 – 60 kg auf und bekamen Ioversol¹⁶ intravenös mit 1 – 2,4 ml/kg/min appliziert. Aufgrund der differierenden Kontrastmittelapplikation sind die Werte sehr schwer miteinander zu vergleichen. Es wurden parallele Kurvenverläufe nach 125, 160 und 210 Sekunden gemessen, und je schneller die Kontrastmittelapplikation war, desto früher wurde die Äquilibriumphase erreicht.

Klinisch relevant ist die Feststellung, dass der Zeitpunkt der Äquilibriumphase deutlich hinter dem Zeitpunkt der PVP liegt.

¹⁵ Bristol-Meyers Squibb, New York

¹⁶ Optiray 320, Mallinckrodt Medical, St Louis, Mo.

5.3 Klinische Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie verdeutlichen, dass der Zeitpunkt eines definierten Kontrastmittelanstieges in Aorta, Vena portae und dem Leberparenchym durch einfach bestimmbare klinische Parameter bedingt vorherzusagen ist. Grundsätzlich erscheint die Untersuchung unter Zuhilfenahme eines unterstützenden Planungsprogramms (beispielsweise BT) sinnvoll. Wenn das nicht vorhanden ist, müssen diese Phasen abgeschätzt werden.

Aufgrund der höheren Korrelationswerte bieten sich die mit der DU erstellten Regressionsgleichungen an:

<i>Beginn früharterielle Phase (s)</i>	$0,35 + 0,21 \times \text{Körpermasse (kg)}$
<i>Beginn portalvenöse Phase¹ (s)</i>	$13,9 + 0,7 \times \text{Körpermasse (kg)}$
<i>Beginn portalvenöse Phase² (s)</i>	$9,5 + 0,5 \times \text{Körpermasse (kg)}$ $- 0,04 \text{ Alter (Monate)}$

Mit dem Nachweis, dass selbst nach dem arteriellen Peak im Aortenlumen noch eine diagnostische, arterielle Phase im Leberparenchym besteht, ist bei Anwendung folgender Gleichungen ebenfalls von einer auswertbaren Untersuchung auszugehen.

<i>Arterieller Peak¹ (s)</i>	$6,13 + 0,63 \times \text{Körpermasse (kg)}$
<i>Arterieller Peak² (s)</i>	$12,23 + 0,61 \times \text{Körpermasse (kg)} - 0,07 \text{ Herzfrequenz (HF)}$

Die Regressionsgleichungen für den arteriellen Peak haben den höchsten Korrelationskoeffizient der vorliegenden Arbeit und daher die stärkste Vorhersagekraft im klinischen Alltag. Sie eignen sich zusätzlich bei der Durchführung von Angiographien der abdominalen Organe.

6 Zusammenfassung

Multiphasen Computertomographie der Leber beim Hund

Beate Katharina Bosch

Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Eingereicht im Juni 2010

93 Seiten, 32 Abbildungen, 21 Tabellen, 212 Literaturangaben

Schlüsselwörter: CT, Hund, Kontrastmittel, Leber, Multiphasen CT, arterielle Phase, portalvenöse Phase

In dieser Arbeit werden die Zeitpunkte der Kontrastmittelphasen der Leber bei Hunden verschiedener Größe und Rasse untersucht. Diese werden mit klinischen Parametern wie der Körpermasse, dem Alter und der Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Untersuchung korreliert. In der vorliegenden Arbeit wird diskutiert, ob anhand dieser einfach erfassbarer Patientenparametern eine zielführende Planung einer Multiphasen-CT möglich ist.

Es werden folgenden Zielstellungen bearbeitet:

1. Wann ist der Beginn der früharteriellen, arteriellen und der portalvenösen Phase erreicht?
2. Wann ist der Zeitpunkt des Kontrastmittelpeaks in der Aorta abdominalis und der V. portae erreicht?
3. Erstellen von Korrelationen dieser Zeitpunkte mit dem Alter, dem Gewicht und der Herzfrequenz der Tiere.
4. Erstellen von klinisch anwendbaren Regressionsgleichungen.

An insgesamt 145 Tieren wurde das Anflutungsverhalten des jodhaltigen Kontrastmittels Imeron® 300 Bracco in der Leber und den zuführenden Gefäßen (Aorta abdominalis und V. portae) untersucht. Dabei wurden die Programme Bolus Tracking (BT) und das Perfusion Protokoll (dynamisches CT/ DU) mit dem CT Philips Brilliance CT 6 MX 8000 IDT genutzt. Die hierfür verwandten Hunde stammten aus dem Patientengut der Klinik für Kleintiere der Universität Leipzig.

Alle Tiere erhielten 2 ml/kg Imeron® 300 Bracco mit 3 ml/s in die rechte oder linke V. cephalica antebrachii mit einem automatischen Injektor durch eine 20 Gauge Flexüle appliziert. Dies entspricht einer Jodmenge von 600 mg/kg. Aufgrund der Einteilung der Tiere in ASA-Gruppen und der weiteren Diagnostik und Therapie wurden vier verschiedene Narkoseprotokolle angewandt. Alle Tiere wurden intubiert und die Narkose mit Isofluran aufrechterhalten. Das Narkoseregime führte bei keinem der untersuchten Parameter zu einem signifikanten Unterschied.

Der Beginn der früharteriellen und der portalvenösen Phase wurde mit Bolus Tracking bei 106 Hunden untersucht. Als Beginn wurde ein absoluter Schwellenwert von 100 HE im Aortenlumen auf Höhe des kranialen Leberpols bzw. im Lumen der Vena portae definiert. Mit dieser Methode wurde eine Überschreitung des Schwellenwertes im Aortenlumen im Mittelwert nach $13,12 \pm 3,6$ Sekunden (64 Tiere) und im Lumen der V. portae nach $31,60 \pm 8,6$ Sekunden (42 Tiere) gemessen. Eine signifikante Korrelation mit dem Gewicht auf einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01 konnte festgestellt werden. Mit der dynamischen CT (DU) wurden 39 Tiere untersucht. Der Beginn der früharteriellen Phase (Schwellenwert von 100 HE im Lumen der Aorta abdominalis) wurde nach $9,77 \pm 4,3$ Sekunden und der portalvenösen Phase (Schwellenwert von 100 HE im Lumen der Vena portae) nach $27,6 \pm 8,7$ Sekunden erreicht. Die Korrelationskoeffizienten der mit der DU gemessenen Parameter und der Patientenparametern sind höher als die mit dem BT erstellten und werden deshalb hier aufgeführt. Mit der vorwärtsgerichteten Regression konnten die folgenden Modelle erstellt werden.

<i>Früharterielle Phase (s)</i>	$0,35 + 0,21 \times \text{Körpermasse}$	$R = 0,61$
<i>Portalvenöse Phase (s)</i>	$13,9 + 0,7 \times \text{Körpermasse}$	$R = 0,67$

An denselben Tieren wurde auch der Zeitpunkt des arteriellen und portalvenösen Peaks im Gefäßlumen der Aorta abdominalis und der Vena portae gemessen. Dieser wurde im Mittelwert nach $24,5 \pm 8,6$ Sekunden und nach $43,6 \pm 13,4$ Sekunden erreicht. Der Zeitpunkt des arteriellen Peaks weist den höchsten Korrelationskoeffizienten mit dem Gewicht in der vorliegenden Arbeit auf. Anhand einer vorwärtsgerichteten Regression konnten die folgenden Modelle erstellt werden.

<i>Arterieller Peak¹ (s)</i>	$6,13 + 0,63 \times \text{Körpermasse}$	$R = 0,9$
<i>Arterieller Peak² (s)</i>	$12,23 + 0,61 \times \text{Körpermasse} - 0,07 \text{ Herzfrq.}$	$R = 0,92$
<i>Portalvenöser Peak¹ (s)</i>	$24,5 + 0,65 \times \text{Körpermasse}$	$R = 0,6$
<i>Portalvenöser Peak² (s)</i>	$17,5 + 0,71 \times \text{Körpermasse} - 0,07 \text{ Alter}$	$R = 0,66$

Die Ergebnisse zeigen, dass anhand einfach erfassbarer Patientenparametern bedingt eine zielführende Planung einer Multiphasen-CT möglich ist. Aufgrund der sehr hohen Korrelationskoeffizienten zwischen dem arteriellen Peak und den klinischen Parametern ist die Anwendung dieser Gleichungen zum Errechnen des arteriellen Peaks sehr sinnvoll klinisch anzuwenden. Da diese Arbeit den Nachweis erbracht hat, dass zum Zeitpunkt des arteriellen Peaks noch eine auswertbare arterielle Phase im Leberparenchym besteht, kann diese Gleichung sowohl bei der Detektion von Leberherden als auch bei Gefäßanomalien genutzt werden.

7 Summary

Multiphase computer tomography of the liver of dogs

Beate Katharina Bosch

Department of Small Animal Medicine,

Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig

Submitted in June 2010

93 pages, 33 figures, 21 tables, 212 references

Keywords:

CT, dog, contrast medium, liver, multiphase CT, arterial phase, portal venous phase

This doctoral thesis examines the times of contrast medium phases in the liver of dogs with different breed and size. These times are correlated with easily detectable clinical parameters like body weight, heart rate and age. It is evaluated if these easily detectable parameters can be used to plan a goal-orientated CT-multiphase examination.

These questions are arranged:

1. When is the beginning of the early arterial phase, arterial phase and the portal venous phase?
2. When is the peak attenuation time in the aorta and portal vein reached?
3. Correlation of these times with age, body weight and heart rate.
4. Creation of regression equations for clinical use.

The enhancement of the ionic contrast medium Imeron® 300 Bracco in the liver and the adjacent vessels (abdominal aorta and portal vein) was examined in 145 animals. The programs bolus tracking and perfusion protocol were used with the CT Philips Brilliance CT 6 MX 8000 IDT. The dogs used for this purpose were patients at the Department of small Animal Medicine, University of Leipzig.

The contrast agent Imeron® 300 Bracco was injected with 3 ml/s and 2 ml/kg in the right or left V. cephalica antebrachii with an automatic injector through a 20-gauge needle. This amount is equivocal with 600 mg iodine per kilogram. The dogs were sedated with four different anaesthetic protocols due to the classification in ASA-groups and further diagnostic and therapy. The anaesthesia was maintained with inhalation of Isofluran. There are no statistical significant differences between the different anaesthesia protocols and the measured parameters.

The beginning of the early arterial and the portal venous phase was examined with the bolus tracking program in 106 dogs. An absolute threshold of 100 HU in the lumen of the aorta at the level of the cranial liver pole and in the lumen of the portal vein was defined as the beginning. With this method oversteps of the thresholds were measured after a median of 13.12 ± 3.6 seconds (64 animals) in the aorta and after 31.60 ± 8.6

seconds (42 animals) in the portal vein. A significant correlation with the niveau of 0.01 with the body weight was detected.

There were 39 dogs examined with the dynamic CT (perfusion protocol). The beginning of the early arterial phase (threshold of 100 HU in the lumen of the aorta abdominalis) was measured after 9.77 ± 4.3 seconds and of the portal venous phase (threshold of 100 HU in the lumen of the portal vein) after 27.6 ± 8.7 seconds. The correlations of the measured parameters with the dynamic CT are higher compared with the bolus tracking and therefore mentioned here.

With the forward regression the following models are created:

<i>Early Arterial Phase (s)</i>	$0.35 + 0.21 \times \text{Body weight}$	$R = 0.61$
<i>Portal Venous Phase (s)</i>	$13.9 + 0.7 \times \text{Body weight}$	$R = 0.67$

The time of the arterial and portal venous peak was measured at the same patients. They were reached after 24.5 ± 8.6 seconds and 43.6 ± 13.4 seconds, respectively. The time of the arterial peak includes the highest correlation coefficient in this study.

With the forward regression the following models are created:

<i>Arterial Peak¹ (s)</i>	$6.13 + 0.63 \times \text{Body weight}$	$R = 0.9$
<i>Arterial Peak² (s)</i>	$12.23 + 0.61 \times \text{Body weight} - 0.07 \text{ Heart rate}$	$R = 0.92$
<i>Portal Venous Peak¹ (s)</i>	$24.5 + 0.65 \times \text{Body weight}$	$R = 0.6$
<i>Portal Venous Peak² (s)</i>	$17.5 + 0.71 \times \text{Body weight} - 0.07 \text{ Age}$	$R = 0.66$

These results indicate that there's the possibility to plan a goal-orientated multiphase-CT with easy detectable patient parameters. Because of the good correlation coefficient between the arterial peak and the clinical parameters it is highly suggestive to apply these equations. The thesis provides that there is a diagnostic arterial phase in the liver parenchyma at the time of the arterial peak; therefore it is possible to use this equation to detect vascular anomalies and as well as liver nodules.

8 Literaturverzeichnis

- Alef M. Zur Nah-infrarot-Spektroskopie bei Hund und Katze [Habilschrift med. vet]. 2002. Univ. Leipzig, Leipzig.
- Alef M, Oechtering G. Anästhesie. In: Horzinek CM, Schmidt VLH, (Hrsg.). Krankheiten der Katze. Stuttgart: Enke Verlag; 2003: 615-48.
- Alef M, Oechtering G. Anästhesie. In: Schebitz H, Brass W, (Hrsg.). Operationen an Hund und Katze. Parey Buchverlag Berlin: 1999: 71-8.
- Alef M, Schmidt-Oechtering G.U. Injektionsanästhesie für kurze Eingriffe. Neue Aspekte der Veterinärnarkose und Intensivtherapie. 1993.
- Alpern MB, Lawson TL, Foley WD. Focal hepatic masses and fatty infiltration detected by enhanced dynamic CT. Radiology. 1986;158(1):45.
- Amend JF, Klavano PA, Stone EC. Premedication with xylazine to eliminate muscular hypertonicity in cats during ketamine anesthesia. Vet Med Small Anim Clin. 1972;67(12):1305-7.
- Archer SG, Grey BN. Vascularisation of small liver metastases. Br J Surg. 1989;76(6):544-8.
- Awai K, Inoue M, Yagyu Y, Watanabe M, Sano T, Nin S et al. Moderate versus high concentration of contrast material for aortic and hepatic enhancement and tumor-to-liver contrast at multi-detector row CT. Radiology. 2004;233(3):682-8.
- Bader TR, Prokesch RW, Grabenwoger F. Timing of the hepatic arterial phase during contrast-enhanced computed tomography of the liver: assessment of normal values in 25 volunteers. Invest Radiol. 2000;35(8):486-92.
- Bae K, Heiken J, Brink J. Aortic and hepatic peak enhancement at CT: effect of contrast medium injection rate-pharmacokinetic analysis and experimental porcine model. Radiology. 1998b;206(2):455-64.
- Bae K, Heiken J, Brink J. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT II: Effect of reduces cardiac output in a porcine model. Radiology. 1998c;207(3):657-62.
- Bae K, Heiken J, Brink J. Aortic and hepatic contrast medium enhancement at CT- Part I. prediction with a computer model. Radiology. 1998a;207(647):655.
- Bae K, Seeck B, Hildebolt CF, Tao C, Zhu F, Kanematsu M et al. Contrast enhancement in cardiovascular MDCT: effect of body weight, height, body surface area, body mass index, and obesity. AJR Am J Roentgenol. 2008;190(3):777-84.
- Bae K, Tran HQ., Heiken JP. Multiphasic injection method for uniform prolonged vascular enhancement at CT angiography: pharmacokinetic analysis and experimental porcine model. Radiology. 2000;216(3):872-80.

Bae KT. Peak contrast enhancement in CT and MR angiography: when does it occur and why? Pharmacokinetic study in a porcine model. *Radiology*. 2003;227(3; 28):809-16.

Baker ME, Pelley R. Hepatic metastases: basic principles and implications for radiologists. *Radiology*. 1995;197(2):329-37.

Baron RL. Understanding and optimizing use of contrast material for CT of the liver. *AJR*. 1994;163(2):323-31.

Baum U, Lell M, Nömayr A, Wolf H, Brunner T, Greess H et al. Mehrzeilen-Spiral-CT in der Diagnostik von Pankreastumoren. *Radiologe*. 1999;39(11; 2):958-64.

Baxter Deutschland GmbH. Isofluran Fachinformation. 2008. Edisonstraße 4
85716 Unterschleißheim
Deutschland, Baxter Deutschland GmbH.

Becker K. Eine antagonisierbare Sedation mit Medetomidin, I-Methadon und Diazepam vor der Epiduralanästhesie beim Hund [Dissertation med. vet.] Justus-Liebig-Universität Gießen; 1995.

Behrendt F, Jost G, Seidenstricker P, Günther RW, Pietsch H, Mahnken AH. Intraindividuelle Vergleichsstudie unterschiedlicher Kontrastmittelkonzentrationen in der MSCT. 90. Deutscher Röntgenkongress. *Rofo* 181[2]. 2009.

Berland LL, Lee JY. Comparison of contrast media injection rates and volumes for hepatic dynamic incremental computed tomography. *Invest Radiol*. 23[12], 918-22. 1988.

Bertolini G, Rolla EC, Zotti A, Caldin M. Three-dimensional multislice helical computed tomography techniques for canine extra-hepatic portosystemic shunt assessment. *Vet Radiol Ultrasound*. 2006;47(5):439-43.

Birnbaum BA, Jacobs JE, Yin D. Hepatic enhancement during helical CT: a comparison of moderate rate uniphasic and biphasic contrast injection protocols. *AJR*. 1995;165(4):853-8.

Blomley MJ, Coulden R, Bufkin C, Lipton MJ, Dawson P. Contrast bolus dynamic computed tomography for the measurement of solid organ perfusion. *Invest Radiol*. 1993;28 Suppl 5:S72-7.

Blomley MJ, Coulden R, Dawson P, Kormano M, Donlan P, Bufkin C et al. Liver perfusion studied with ultrafast CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1995;19(3):424-33.

Bonaldi VM, Bret PM, Reinhold C, Atri M. Helical CT of the liver: value of an early hepatic arterial phase. *Radiology*. 1995;197(2):357-63.

Bosch B, Kiefer I, Oechtering G, Alef M. Computertomographie - häufig unterschätzt, selten überschätzt. *kleintier konkret*. 2008;3:28-34.

Bracco Altana Pharma GmbH. Imeron® Gebrauchsinformation und Fachinformation. 78467 Konstanz. 2006.

Bradbury MS, Kavanaugh PV, Bechtold RE. Mesenteric venous thrombosis: diagnosis and noninvasive imaging. *Radiographics*. 2002a;22(3):527-41.

Bradbury MS, Kavanaugh PV, Chen MY, Weber TM, Bechtold RE. Noninvasive assessment of portomesenteric venous thrombosis: current concepts and imaging strategies. *J Comput Assist Tomogr*. 2002b;26(3):392-404.

Braunschweig R, Hundt W, Breiteneder T, Beilicke M, Reiser M. Nieren-Spiral-CT Indikationen, Durchführung, Ergebnisse. *Radiologe*. 1999;39(5):354-60.

Breznock E, Whiting PG. Portocaval shunts and anomalies. *Textbook of Small Animal Surgery*. Philadelphia: Saunders; 1985: 1156-73.

Brink J, Heiken J, Forman HP, Sagel SS, Molina PL, Brown PC. Hepatic spiral CT: reduction of dose of intravenous contrast material. *Radiology*. 1995;197(1):83-8.

Brooks RA. A quantitative theory of the Hounsfield unit and its application to dual energy scanning. *J Comput Assist Tomogr*. 1977;1(4):487-93.

Burgener FA, Hamlin DJ. Contrast-enhancement of hepatic tumors in CT: comparison between bolus and infusion techniques. *AJR*. 1983;140(2):291-5.

Caceres AV, Zwingenberger AL, Hardam E, Lucena JM, Schwarz T. Helical computed tomographic angiography of the normal canine pancreas. *Vet Radiol Ultrasound*. 2006;47(3):270-8.

Caceres AV, Zwingenberger AL, Lillian R, Mai W. Characterisation of the normal feline renal vascular anatomy with dual-phase CT angiography. *Vet Radiol Ultrasound*. 2008;49(4):350-6.

Cademartiri F, Nieman K, van der Lugt A, Mollet N, Pattaynama PMT, de Feyter PJ et al. Intravenous contrast material administration at 16-detector row helical CT coronary angiography: test bolus versus bolus-tracking technique. *Radiology* 233[3], 817-23. 2004.

Cademartiri F, van der LA, Luccichenti G, PAvone P, Krestin GP. Parameters affecting bolus geometry in CTA: a review. *J Comput Assist Tomogr*. 2002;26(4):598-607.

Capell F, Wieschen A, Huppert P. Sure Start. *VISIONS*. 2001;(1).

Chambers TP, Baron RL, Lush RM. Hepatic CT enhancement. Part II. Alterations in contrast material volume and rate of injection within the same patients. *Radiology*. 1994b;193(2):518-22.

Chambers TP, Baron RL, Lush RM. Hepatic CT enhancement. Part I. Alterations in the volume of contrast material within the same patients. *Radiology*. 1994a;193(2):513-27.

Chang S, Lim HK, Lee WJ, Choi D, Jang KT. Arteriovenous malformation of the pancreas in a patient with gastrointestinal bleeding: helical CT findings. *Abdom Imaging*. 2004;29(2):259-62.

Chaudhuri TK, Fink S. Physiological considerations in imaging liver metastases from colorectal carcinoma. *Am J Physiol Imaging*. 1991;6(3):150-60.

-
- Claussen CD, Banzer D, Pfretzschner C, Kalender WA, Schorner W. Bolus geometry and dynamics after intravenous contrast medium injection. *Radiology*. 1984;153(2):365-8.
- Cox IH, Foley WD, Hoffmann RG. Right window for dynamic hepatic CT. *Radiology*. 1991;181(1):18-21.
- Cuq P. La segmentation hépatique des carnivores. *Rec Med Vet*. 1965;141:233-68.
- Cuq P, Blin PC, Berenger A. Topographie de la veine porte intrahépatique du chien. *Rec Med Vet*. 1965;141:5-15.
- Dale O, Brown BRJr. Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. *Clin Pharmacokinet*. 1987;12(3):145-67.
- Daniel GB, Denovo RC, Sharp DS, Tobias K, Clifford B. Portal streamling as a cause of nonuniform hepatic distribution of sodium pertechnetate during per-rectal portal scintigraphy in the dog. *Vet Radiol Ultrasound*. 2004;45(1):78-84.
- Darle N, Lim RC, Jr. Hepatic arterial and portal venous flows during hemorrhage. *Eur Surg Res*. 1975;7(4-5):259-68.
- Dean PB, Violante MR, Mahoney JA. Hepatic CT contrast enhancement: effect of dose, duration of infusion, and time elapsed following infusion. *Invest Radiol* 15[2], 158-61. 1980.
- Dinkel HP, Fieger M, Knüppfler J, Moll R, Schindler G. Optimizing liver contrast in helical liver CT: value of a real-time bolus triggering technique. *Eur Radiol*. 1998;8(9):1-4.
- Dinkel HP, Mattich J. [Multi-row detector CT angiography of the abdominal aorta: bolus tracking versus fixed start delay]. *Rofo*. 2003;175(11):1567-71.
- Echandi RL, Morandi F, Daniel WT, Paquette JL, Daniel GB. Comparison of transplenic multidetector CT portography to multidetector CT-angiography in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound*. 2007;48(1):38-44.
- Eckert B, Kusel T, Leppien A, Michels P, Müller-Jensen A, Fiehler J. Clinical outcome and imaging follow-up in acute stroke patients with normal perfusion CT and normal CT angiography. *Neuroradiology*. 2010.
- Erhardt W, Henke JKR. Allgemeinanästhesie. In: Erhardt W, Henke J, Haberstroh J, (Hrsg.). *Anästhesie und Analgesie beim Klein- und Heimtier*. Stuttgart: Schattauer; 2004: 16-87.
- Feuerbach S, Lorenz W, Klose KJ, Gmeinwieser J, Lackner KJ, Landwehr P et al. [Contrast medium administration in spiral computed tomography: the results of a consensus conference. Institute for Radiodiagnosis, Regensburg]. *Rofo*. 1996;164(2):158-65.
- Fischetti AJKJ. Imaging diagnosis: azygous continuation of the caudal vena cava with and without portocaval shunting. *Vet Radiol Ultrasound*. 2008;49(6):573-6.

Fleischmann D, Hittmair K. Mathematical analysis of arterial enhancement and optimization of bolus geometry for CT angiography using the discrete fourier transform. *J Comput Assist Tomogr*. 1999;23(3):474-84.

Fleischmann D, Rubin GD, Bankier AA. Improved uniformity of aortic enhancement with customized contrast medium injection protocols at CT angiography. *Radiology*. 2000;214(2):363-71.

Flohr T, Ohnesorge B, Kohl G, Schaller S. Technical Principles And Applikations Of Multislice Spiral CT. In: Bruehning R, Flohr T, (Hrsg.). *Multislice CT*. Berlin, Heidelberg, New York: 2003: 1-14.

Foley WD. Dynamic hepatic CT. *Radiology*. 1989;170(3 Pt 1):617-22.

Foley WD, Berland LL, Lawson TL, Smith DF, Thorsen MK. Contrast enhancement technique for dynamic hepatic computed tomographic scanning. *Radiology*. 1983;147(3):797.

Foley WD, Hoffmann RG, Quiroz FA, Kahn CE, Perret RS. Hepatic helical CT: contrast material injection protocol. *Radiology*. 1994;192(2):367-71.

Foley WD, Mallisee TA, Hohenwarter MD, Wilson CR, Quiroz FA, Taylor AJ. Multi-phase hepatic CT with a multirow detector CT scanner. *AJR*. 2000;175(3):679-85.

Frank P, Mahaffey M, Egger C, Cornell KK. Helical computed tomographic portography in ten normal dogs and ten dogs with a portosystemic shunt. *Vet Radiol Ultrasound*. 2003;44(4):392-400.

Frederick MG, McElaney BL, Singer A, Park KS, Paulson EK, McGee SG et al. Timing of parenchymal enhancement on dual-phase dynamic helical CT of the liver: how long does the hepatic arterial phase predominate? *AJR Am J Roentgenol*. 1996;166(6):1305-10.

Frush DP, Donnelly LF, Bisset GS, III. Effect of scan delay on hepatic enhancement for pediatric abdominal multislice helical CT. *AJR*. 2001;176(6):1559-61.

Frush DP, Spencer EB, Donnelly LF, Zheng JY, DeLong DM, Bisset GS, III. Optimizing contrast-enhanced abdominal CT in infants and children using bolus tracking. *AJR*. 1999;172(4):1007-13.

Furuta A, Ito K, Fujita T, Koike S, Shimizu A, Matsunaga N. Hepatic enhancement in multiphasic contrast-enhanced MDCT: comparison of high- and low-iodine-concentration contrast medium in same patients with chronic liver disease. *AJR Am J Roentgenol*. 2004;183(1):157-62.

Galanski M, Prokop M. Grundlagen. In: Galanski M, Prokop M, (Hrsg.). *Ganzkörper-Computertomographie*. Stuttgart: Thieme; 1998: 3-34.

Garcia P, Genin G, Bret PM. Hepatic CT enhancement: effect of the rate and volume of contrast medium injection in an animal model. *Abdom Imaging*. 1999;24(6):597-603.

Garcia PA, Bonaldi VM, Bret PM, Liang LJ, Reinhold C, Atri M. Effect of rate of contrast medium injection on hepatic enhancement at CT. *Radiology*. 1996;199(1):185-9.

Gelman S, Fowler KC, Smith LR. Liver circulation and function during isoflurane and halothan anesthesia. *Anesthesiology*. 1984;61(6):726-31.

Gilroy BA. Präanästhetische Beurteilung und Untersuchung des Patienten. In: Paddleford RR, Erhardt W, (Hrsg.). *Anästhesie bei Kleintieren*. Stuttgart: Schattauer-Verlag; 1992: 1-15.

Gold JA, Zeman RK, Schwartz A. Computed tomographic cholangiography in a canine model of biliary obstruction. *Invest Radiol*. 1979;14(6):498-501.

Gould R, Brasch RC, Sievers R, Baxter A, Aicher K. Comparison of vascular opacification after bolus injection of iodixanol-320 iohexol 350. *Invest Radiol*. 1992;27(12):1031-4.

Greene SA. Pros and cons of using alpha-2 agonists in small animal anesthesia practice. *Clin Tech Small Anim Pract*. 1999;14(1):10-4.

Greenway C.V., Stark RD. Hepatic vascular bed. *Physiol Rev*. 1971;51(1):23-45.

Grevel V, Schmidt S, Lettow E, Suter PF, Schmidt GU. [Congenital portosystemic shunt in dogs and cats]. *Tierarztl Prax*. 1987;15(2):185-94.

Gross ME. Tranquilizers, α_2 -Adrenergic Agonists and Related Agents. In: Adams HR, (Hrsg.). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*. Ames (USA): Iowa State University Press; 2001: 299-342.

Haage P, Schmitz-Rode T, Hubner D, Piroth W, Gunther RW. Reduction of contrast material dose and artifacts by saline flush using a double power injector in helical CT of the thorax. *Am J Roentgenol*. 2000;174(4):1049-53.

Habermann CR, Weiss F, Hillner M, Staedtler C, Schoder V, Welger J et al. [Value of triple phase helical CT for the detection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic liver]. *Rofo* 174[1], 96-100. 2002.

Hahn P, Donald W., Grier R. The physiological bilaterality of the portal circulation. *Am J Physiol*. 1945;143:105-7.

Han JK, Choi BI, Kim AY, Kim SJ. Contrast media in abdominal computed tomography: optimization of delivery methods. *Korean J Radiol*. 2001;2(1):28-36.

Han JK, Kim AY, Lee KY, Seo JB, Kim TK, Choi BI et al. Factors influencing vascular and hepatic enhancement at CT: experimental study on injection protocol using a canine model. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24(3):400-6.

Hand MS, Thatcher CD, Remillard RL, Roudebush P. *Klinische Diätetik für Kleintiere*. Topeka, Kansas: Mark Morris Institute; 2002.

Harmon BH, Berland LL, Lee JY. Effect of varying rates of low-osmolality contrast media injection for hepatic CT: correlation with indocyanine green transit time. *Radiology*. 1992.

Hartung J. *Statistik Lehr- und Handbuch der angewandten Statistik*. 11. Auflage. Auflage. München: R. Oldenbourg Verlag München Wien; 1998.

Heiken J, Brink J, McClennan BL, Sagel SS, Forman HP, DiCroce J. Dynamic contrast-enhanced CT of the liver: comparison of contrast medium injection rates and uniphasic and biphasic injection protocols. *Radiology*. 1993a;187:327-31.

Heiken JP, Brink JA, McClennan BL, Sagel SS, Forman HP, DiCroce J. Dynamic contrast-enhanced CT of contrast medium injection rates and uniphasic and biphasic injection protocols. *Radiology*. 1993b.

Henninger W, Pavlicek M. Konventionelle CT-Untersuchungsprotokolle, erstellt nach Regionen, für den optimalen Kontrastmitteleinsatz beim Hund Teil 1: Einleitung, Material, Methodik und Ergebnisse. *Kleintierpraxis*. 2001a;46:681-756.

Henninger W, Pavlicek M. Konventionelle CT-Untersuchungsprotokolle, erstellt nach Regionen, für den optimalen Kontrastmitteleinsatz beim Hund Teil 2: Untersuchungsprotokolle, Diskussion und Literatur. *Kleintierpraxis*. 2001b;46:757-828.

Herts RB, Pausher MD, Einstein MD, Zepp R, Friedmann AR, Obuchowski N. Use of contrast for spiral CT of the abdomen: Comparison of hepatic enhancement and vascular attenuation for three different contrast media at two different delay times. *Am J Roentgenol*. 1995;164:327-31.

Hikasa Y, Ohe N, Takase K, Ogasawara S. Cardiopulmonary effects of sevoflurane in cats: Comparison with isoflurane, halothane, and enflurane. *Res Vet Sci*. 1997;63(3):205-10.

Hittmair K, Wunderbaldinger PFD. Bolusoptimierte CT-Angiographie. *Radiologe*. 1999;39(2):93-9.

Ho LM, Nelson RC, DeLong DM. Determining contrast medium dose and rate on basis of lean body weight: does this strategy improve patient-to-patient uniformity of hepatic enhancement during multi-detector row CT? *Radiology*. 2007;243(2):431-7.

Hollett MD, Jeffrey RB, Jr., Nino-Murcia M, Jorgensen MJ, Harris DP. Dual-phase helical CT of the liver: value of arterial phase scans in the detection of small (< or = 1.5 cm) malignant hepatic neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 1995;164(4):879-84.

Hopper KD, Mosher TJ, Kasales CJ. Thoracic spiral CT: delivery of contrast material pushed with injectable saline solution in a power injector. *Radiology*. 1997;205(1):269-71.

Ichikawa T, Erturk SM, Araki T. Multiphasic contrast-enhanced multidetector-row CT of liver: contrast-enhancement theory and practical scan protocol with a combination of fixed injection duration and patients' body-weight-tailored dose of contrast material. *Eur J Radiol*. 2006;58(2):165-76.

Ilkiw JE, Pascoe PJ. Isoflurane: Pros and cons. In: Blackwell Wissenschaftsverlag, (Hrsg.). *Neue Aspekte der Veterinärnarkose und Intensivtherapie*. Berlin: Schmidt-Oechtering G.U.; Alef, M.; 1995: 102-4.

James M, Vuong A, Grizzle M, Schuster S, Shaffer JE. Hemodynamic effects of GI 8784B, an ultra-short acting muopioid analgesic, in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther*. 1992;263:84-91.

Kalender WA. Grundlagen der Computertomographie. In: Kalender WA, (Hrsg.). Computertomographie. Publicis MCD Verlag; 2000.

Kalender WA. Technische Konzepte. In: Kalender WA, (Hrsg.). Computertomographie. Erlangen: Publicis Kommunikations Agentur GmbH, GWA; 2006: 37-75.

Kalt D, Stump J. Gross anatomy of the canine portal vein. J Vet Med, Series C,: Anat, Histol, Embryol. 1993;22(2):191-7.

Kan Z, Ivanec K, Lunderquist A. In vivo microscopy of hepatic tumors in animal models: a dynamic investigation of blood supply to hepatic metastases. Radiology. 1993;187(3):621-6.

Kiefer I. Sonographisch erfassbare Parameter der Nierendurchblutung beim Hund unter dem Einfluß ausgewählter Anästhesieprotokolle [Dissertation med. vet.] Leipzig: Univ. Leipzig; 2005.

Kim T, Murakami T, Takahashi S. Effects of injection rates of contrast material on arterial phase hepatic CT. AJR. 1998;171(2):432-42.

Kirchner J, Kickuth R, Laufer U, Noack M, Liermann D. Optimized enhancement in helical CT: experiences with a real-time bolus tracking system in 628 patients. Clin Radiol. 2000;55(5):368-73.

Kishimoto M, Yamada K, Tsuneda R, Shimizu J, Iwasaki T, Miyake Y-I. Effects of contrast media formulation on computed tomographyangiographic contrast enhancement. Vet Radiol Ultrasound. 2008;49(3):233-7.

Kishimoto M, Yamada K, Watanabe A, Miyamoto K, Iwasaki T, Miyake Y. Comparison of excretory urographic contrast effects of dimeric and monomeric non-ionic iodinated contrast media in dogs. J Vet Med Sci. 2007;69(7):713-5.

Klingebiel R, Bohner G, Zimmer C, Rogolla P, Masuhr F, Lehmann R. Einsatz der Mehrschicht-Spiral-CT in der neuroradiologischen Bildgebung. Nervenarzt. 2002.

Kneissl S, Hittmair K, Hirt R, Hoegler S. Hepatic calcification in ten dogs. Vet Radiol.Ultrasound 40[4], 536-7. 1999.

Kneissl S, Probst A, Henninger W, Künzel W. Computertomographische Differenzierung der Leberlappen des Hundes. Wien Tierärztl Mschr. 1997;84:162-70.

Köhler W, Schachtel G, Voleske P. Biostatistik. 3 ed. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2002.

Kondo H, Kanematsu M, Goshima S, Tomita Y, Miyoshi T, Hatcho A et al. Abdominal multidetector CT in patients with varying body fat percentages: estimation of optimal contrast material dose. Radiology. 2008;249(3):872-7.

Kopka L. Spiral-CT zur Diagnostik fokaler Leberläsionen [Habilschrift]. 2001. Berlin, Univ. Berlin.

Kopka L, Funke M, Fischer U, Vosschenrich R, Oestmann JW, Grabbe E. Parenchymal liver enhancement with bolus-triggered helical CT: preliminary clinical results
50. Radiology. 1995a;195(1):282-4.

Kopka L, Funke M, Kruger M, Schroder T, Schulz R, Grabbe E. [Optimizing a contrast medium bolus in spiral CT]
56. Rofo. 1994a;160(4):361-3.

Kopka L, Funke M, Urbank A, Schröder T, Grabbe E. Kinetik eines Ultraschallkontrastmittels in einem Kreislaufmodell. Fortsch Röntgenstr. 1994b;161:273.

Kopka L, Funke M, Vosschenrich R, Hagemann A, Oestmann JW, Grabbe E. Helical CT of the liver: evaluation of injection flow rate, mode, and scan delay with a reduced-volume contrast medium bolus
49. J Comput Assist Tomogr. 1995b;19(3):406-11.

Kopka L, Rodenwaldt J, Fischer U, Mueller DW, Oestmann JW, Grabbe E. Dual-phase helical CT of the liver: effects of bolus tracking and different volumes of contrast material
40. Radiology. 1996;201(2):321-6.

Kopka L, Rogalla P, Hamm B. Mehrschicht-Spiral-CT des Abdomens Aktuelle Informationen und zukünftige Trends. Rofo. 2002;174(3):273-82.

Kormano M, Partanen K, Soimakallio S, Kivimäki T. Dynamic Contrast Enhancement of the Upper Abdomen: Effect of Contrast Medium and Body Weight. Invest Radiol. 18, 364-367. 1983.

Krause W. Application of pharmacokinetics to computed tomography: injection rates and schemes- mono-, bi-, or multiphasic? Invest Radiol. 1996;31(2):91-100.

Laubenberger J, Laubenberger T. Computertomographie. In: Deutscher Ärzteverlag GmbH, (Hrsg.). Technik der medizinischen Radiologie. Köln: 1999: 326-54.

Leggett RW, Williams LR. Suggested reference values for regional blood volumes in humans. Health Phys. 1991;60(2):139-54.

Lin G, Hägerstrand I, Lunderquist A. Portal blood supply of liver metastases. AJR Am J Roentgenol. 1984;143(1):53-5.

Lin HC. Dissociative anesthetics. In: Thurmon J.C. TWJ, Benson GD, (Hrsg.). Lumb & Jones Veterinary Anesthesia. Maryland (USA): Williams & Wilkins; 1996: 241-96.

Liptak JM. Hepatobiliary tumors. Withdraw And Macewen's Small Animal Onkology. Saunders Elsevier; 2007: 483-90.

Lumboldt W, Straub J, Seemann M. Effective contrast use in CT angiography and dual-phase hepatic CT performed with a subsecond scanner. Invest Radiol. 1999;34:751-60.

Marchal G, Baert AL. Dynamic CT of the liver. Radiologe. 1992;32(5):211-6.

Marchal GJ, Baert AL, Wilms GE. CT of noncystic liver lesions: bolus enhancement. *AJR Am J Roentgenol.* 1980;135(1):57-65.

Mathys C, Rybacki K, Lanzmann RS, Wittsack HJ, Mödder IJ, Turowski B. Phantom-messung des cerebralen Blutflusses mittels Perfusions-CT. *Rofo.* 2009.

Matsui O, Kadoya M, Kameyama T. Benign and malignant nodules in cirrhotic liver: distinction based on blood supply. *Radiology.* 1991;178:493-7.

Medtron. Injektron 82 HP. Hauptstr. 255 D-66128 Saarbrücken 2005.

Mehnert F, Pereira PL, Trübenbach J, Kopp AF, Claussen CD. Biphasic spiral CT of the liver: automatic bolus tracking or time delay? *Eur Radiol.* 2001;11(3):427-31.

Miller FH, Butler RS, Hoff FL, Fitzgerald SW, Memcek AA, Gore RM. Using triphasic helical CT to detect focal liver lesions in patients with neoplasm. *AJR Am J Roentgenol.* 1998;171(3):643-9.

Mitsuzaki K, Yamashita Y, Ogata I, Nishiharu T, Urata J, Takahashi M. Multiple-phase helical CT of the liver for detecting small hepatomas in patients with liver cirrhosis: contrast-injection protocol and optimal timing. *AJR Am J Roentgenol.* 1996;167(3):753-7.

Morgan RV. Recommended Drug Dosages. In: Morgan e, (Hrsg.). *Handbook of Small Animal Practice.* New York (USA): Churchill Livingstone; 1988: 1161-94.

Morris T. X-ray contrast media: Where are we now, and where are we going? *Radiology.* 1993;188(1):11-6.

Orlandini F, Boini S, Iochum-Duchamps S, Batch T, Zhu X, Blum A. Assessment of the use of a saline chaser to reduce the volume of contrast medium in abdominal CT. *AJR Am J Roentgenol.* 2006;187(2):511-5.

Ottesen N, Moe L. An introduction to computed tomography (CT) in the dog. *Norsk Veterinær Tidsskrift.* 1996;108:803-9.

Paddleford RR. Preanesthetic Agents. In: Paddleford RR, (Hrsg.). *Manual of Small Animal Anesthesia.* Philadelphia (USA): WB Saunders Company; 1999: 12-30.

Pannu HK, Thompson RE, Phelps J, Magee CA, Fishman EK. Optimal contrast agents for vascular imaging on computed tomography; iodixanol versus iohexol. *Acad Radiol.* 2005;12(5):576-84.

Patten RM, Byun JY, Freeny PC. CT of hypervascular hepatic tumors: Are unenhanced scans necessary for diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 1993;161:979-84.

Paulson EK, Fisher AJ, de Long DM, Parker DD, Nelson RC. Helical liver CT with computer-assisted bolus tracking technology: is it possible to predict which patients will not achieve a threshold of enhancement? *Radiology.* 1998;209(787):792.

Platt JF, Reige KA, Ellis JH. Aortic enhancement during abdominal CT angiography: correlation with test injections, flow rates, and patient demographics. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;172(1):53-6.

Plumb DC. Veterinary Drug Handbook. 5. Auflage. Stockholm, Wisconsin: PharmaVet. Inc, 2005.

Portugaller HR, Stacher R, Komaz G, Aschauer M, Hausegger KA, Szolar DH. Der Wert unterschiedlicher Spiral-CT-Phasen in der Suche nach Lebermetastasen. Fortsch Röntgenstr. 2002;174:452-8.

Prokop M. Multislice CT angiography. Eur.J Radiol 36[2], 86-96. 2000.

Prokop M. Überblick über Strahlendosis und Bildqualität in der Computertomographie. Fortsch Röntgenstr. 2002;174:631-6.

Prokop M. CT angiography of the abdominal arteries. Abdom Imaging. 1998;23:462-8.

Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ. Ganzkörpercomputer-tomographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007.

Prokop M, van der Molen AJ. Leber. In: Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ, (Hrsg.). Ganzkörper-Computertomographie. Stuttgart: Thieme; 2007a: 431-502.

Prokop M, van der Molen AJ. Patientenvorbereitung und Kontrastmittelapplikation. In: Prokop M, Galanski M, Schaefer-Prokop C, van der Molen AJ, (Hrsg.). Ganzkörper-computertomographie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2007b: 89-114.

Prospeschild M. SPSS Fortgeschrittene. Saarbrücken: 2001.

Puskas Z, Schuierer G. Kreislaufbestimmung zur Optimierung der Kontrastmittelapplikation bei der CT-Angiographie. Radiologe. 1996;36:750-7.

Ridge JA, Bading JR, Gelbard AS, Benua RS, Daly JM. Perfusion of colorectal liver metastases: relative distribution from the hepatic artery and portal vein. Cancer. 1987;59(9):1547-53.

Roche KJ, Genieser NB, Ambrosino MM. Pediatric hepatic CT: an injection protocol. Pediatric Radiology. 1996;26(8):502.

Rohde U, Wiskott U, König HE. Computertomographie des Abdomens beim Menschen und Hund - Eine vergleichende Studie. Kleintierpraxis. 1980;25:135-42.

Roos JE, Desbiolles LM, Weishaupt D, Wildermuth S, Hilfiker PR, Marincek B et al. Multi-detector row CT: effect of iodine dose reduction on hepatic and vascular enhancement. Rofo. 2004;176(4):556-63.

Sadnick M, Lehmann KJ, Diehl SJ, Georgi M, Wild J. Bolustriggerung und NaCl-Bolus bei der biphasischen Spiral-CT des Abdomens. RÖFO. 1997.

Sandstede JJ, Tschammler A, Beer M, Vogelsang C, Wittenberg G, Hahn D. Optimization of automatic bolus tracking for timing of the arterial phase of helical liver CT 46. Eur Radiol. 2001;11(8):1396-400.

Schad N, Schepke P, Rhode U, Schepke H, Schmid V, Breit A. Timing of exposure in angiographic computed tomography. Cardiovasc Intervent Radiol. 1981;4(1):59-65.

Schmidt-Oechtering G.U., Alef M. Injektionsanästhesie für längere Eingriffe. In: Blackwell Wissenschaftsverlag, (Hrsg.). *Neue Aspekte der Veterinäranaesthesie und Intensivtherapie*. Berlin: Schmidt-Oechtering, G.U., Alef, M.; 1995: 46-56.

Schoellnast H, Brader P, Oberdabernig B, Pisail B, Deutschmann HA, Fritz GA et al. High-concentration contrast media in multiphasic abdominal multidetector-row computed tomography: effect of increased iodine flow rate on parenchymal and vascular enhancement. *J Comput Assist Tomogr*. 2005;29(5):582-7.

Schummer A, Vollmerhaus B. Anhangsdrüsen des Darmes Leber. In: Nickel R, Schummer A, Seiferle E, (Hrsg.). *Lehrbuch der Anatomie der Haustiere*, Band 2, 6.Auflage. Berlin, Hamburg: Verlag Paul Parey; 1987.

Shatney CH, Harmon JW, Rich NM. Effects of portosystemic shunting on visceral and portal blood flow in the dog. *Gastroenterology*. 1982;83(6):1170-6.

Sheafor DH, Keogan MT, DeLong DM, Nelson RC. Dynamic helical CT of the abdomen: prospective comparison of pre- and postprandial contrast enhancement. *Radiology*. 1998;206(2):359-63.

Shimizu T, Misaki T, Yamamoto K, Sueyoshi K, Narabayashi I. Helical CT of the liver with computer-assisted bolus tracking technology: scan delay of arterial phase scanning and effect of flow rates. *J Comput Assist Tomogr*. 2000;24:219-23.

Silverman PM, Brown B, Wray H, Fox SH, Cooper C, Roberts S et al. Optimal contrast enhancement of the liver using helical (spiral) CT: value of SmartPrep 55. *AJR Am J Roentgenol*. 1995a;164(5):1169-71.

Silverman PM, Cooper C, Trock B, Garra BS, Davros WJ, Zeman RK. The optimal temporal window for CT of the liver using a time-density analysis: implications for helical (spiral) CT. *J Comput Assist Tomogr*. 1995b;19(1):73-9.

Silverman PM, Cooper C, Weltman DI, Zeman RK. Helical CT: practical considerations and potential pitfalls. *Radiographics*. 1995c;15(1):25-36.

Silverman PM, Kalendar WA, Hazle JD. Common Terminology for Single and Multislice CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2001;176:1135-6.

Silverman PM, O'Malley J, Tefft MC, Cooper C, Zeman RK. Conspicuity of hepatic metastases on helical CT: effect of different time delays between contrast administration and scanning. *AJR*. 1995d;164(3):619-23.

Silverman PM, Roberts S, Tefft MC, Brown B, Fox SH, Cooper C et al. Helical CT of the liver: clinical application of an automated computer technique, SmartPrep, for obtaining images with optimal contrast enhancement 50. *AJR Am J Roentgenol*. 1995e;165(1):73-8.

Sinclair MD. A review of the physiological effects of alpha2-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J*. 2003;44(11):885-97.

Small WC, Nelson RC, Bernardino ME, Brummer LT. Contrast-enhanced spiral CT of the liver: effect of different amounts and injection rates of contrast material on early contrast enhancement. *AJR*. 1994;163:87-92.

Stacul F, Cova M, Pravato M, Floriani I. Comparison between the efficacy of dimeric and monomeric non-ionic contrast media (iodixanol vs iopromide) in urography patients with macroscopic haematuria. *Eur Radiol.* 2003;(13):810-4.

Stieger SM, Zwingenberger A, Pollard RE, Kyles AE, Wisner ER. Hepatic volume estimation using quantitative computed tomography in dogs with portosystemic shunts. *Vet Radiol Ultrasound.* 2007;48(5):409-13.

Stückle CA, Kickuth R, Kirchner EM, Liermann D, Kirchner J. Beobachtung der Dichteanstiegskurve nach intravenöser Kontrastmittelapplikation unter Verwendung eines Bolustriggerungssystems: eine Methode zur Detektion kardiovaskulärer Störungen? *Radiologe.* 2002.

Takayasu K, Ikeya S, Mukai K, Maramatsu Y, Makucchi M, Hasegawa H. CT of hilar cholangiocarcinoma: late contrast enhancement in six patients. *AJR* 154[6], 1203-6. 1990.

Takayasu K, Muramatsu Y, Furukawa H, et al. Early hepatocellular carcinoma: appearance at CT during arterial portaography and CT arteriography with pathologic correlation. *Radiology.* 1995;194:101-5.

Tateishi K, Kishimoto M, Shimizu J, Yamada K. A Comparison Between Injection Speed and Iodine Delivery Rate in Contrast-Enhanced Computed Tomography (CT) for Normal Beagles. *J Vet Med Sci.* 2008;70(10):1027-30.

Teixera M, Gil F, Vasquez JM, Cardoso L, Arencibia A, Ramirez-Zarzosa G et al. Helical computed tomographic anatomy of the canine abdomen. *Vet J.* 2007;174(1):133-8.

Thompson MS, Graham JP, Mariani CL. Diagnosis of a Porto-Azygos Shunt using Helical Computed Tomography Angiography. *Vet Radiol Ultrasound.* 2003;44:287-91.

Thurmon J.C. TWJ, Benson GJ. Neonatal and Geriatric Patients. In: Thurmon J.C. TWJ, Benson GJ, (Hrsg.). *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia.* Maryland (USA): Williams & Wilkins; 1996: 844-48.

Tranquilli WJ, Benson GJ. Advantages and guidelines for using alpha-2 agonists as anesthetic adjuvants. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1992;22(2):289-93.

Tublin ME, Tessler FN, Cheng SL, Peters TL, McGovern PC. Effect of injection rate of contrast medium on pancreatic and hepatic helical CT. *Radiology.* 1999;210(1):97-101.

Usuki N, Miyamoto T. Chronic hepatic disease: usefulness of serial CT examinations. *J Comput Assist Tomogr.* 2002;26(3):418-21.

van Hoe L, Marchal G, Baert AL. Determination of scan delay time in spiral CT-angiography: utility of a test bolus injection. *J Comput Assist Tomogr.* 1995;19:216-20.

Verbeken EK, Tshibwabwa E, Pylyser K. Chicago: Mosby; 1991.

Vignaux O, Legmann P, Coste J, Hoeffel C, Bonnin A. Cirrhotic liver enhancement on dual-phase helical CT: comparison with noncirrhotic livers in 146 patients. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(5):1193-7.

Virtanen R, Savola JM, Saano V, Nyman L. Characterization of the selectivity, specificity and potency of medetomidine as an alpha 2 adrenoceptor agonist. *Eur J Pharmacol.* 1988;150(1-2):9-14.

Vogelsang C. Optimierung der bolusgetriggerten Spiral Computertomographie der Leber und Vergleich zum empirischen Bolustiming [Dissertation med. vet.] 2005.

Walkey MM. Dynamic hepatic CT: how many years will it take 'til we learn? *Radiology.* 1991;181:17-8.

Wegener OH. Leber. In: Wegener OH, (Hrsg.). Ganzkörpercomputertomographie. Berlin: Backwell; 1992a: 99-110.

Wegener OH. Kontrastmittel. In: Wegener OH, (Hrsg.). Ganzkörpercomputertomographie. Berlin: Backwell; 1992b: 99-110.

Wegener OH. Technische Grunddaten In: Wegener OH, (Hrsg.). Ganzkörpercomputertomographie. Berlin: Backwell; 1992c: 99-110.

Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 2 ed. Auflage. Berlin: Springer Verlag; 2002.

Winter MD, Kinney LM, Kleine LJ. Three-dimensional helical computed tomographic angiography of the liver in five dogs. *Vet Radiol Ultrasound.* 2005;46(6):494-9.

Yamashita Y, Komohara Y, Takahashi M. Abdominal helical CT: evaluation of optimal doses of intravenous contrast material-a prospective randomized study. *Radiology.* 2000;216(3):718-23.

Yang HF, Du Y, Ni JX, Zhou XP, Li JD, Zhang Q et al. Perfusion computed tomography evaluation of angiogenesis in liver cancer. *Eur Radiol.* 2010;20(6):1424-30.

Yoshikawa J, Matsui O, Kadoya M, Gabata T, Arai K, Takashima T. Delayed enhancement of fibrotic areas in hepatic masses: CT-pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr.* 1992;16(2):206-11.

Zeman RK, Baron RL, Jeffrey RB, Klein J, Siegel MJ, Silverman PM. Helical body CT: evolution of scanning protocols. *AJR.* 1998;170(6):1427-38.

Zwingenberger AL, McLearn RC, Weisse C. Diagnosis of arterioportal fistulae in four dogs using computed tomographic angiography. *Vet Radiol Ultrasound.* 2005a;46(6):472-7.

Zwingenberger AL, Schwarz T. Dual-phase CT angiography of the normal canine portal and hepatic vasculature. *Vet Radiol Ultrasound.* 2004;45(2):117-24.

Zwingenberger AL, Schwarz T, Saunders HM. Helical computed tomographic angiography of canine portosystemic shunts. *Vet Radiol Ultrasound.* 2005b;46(1):27-32.

Zwingenberger AL, Shofer FS. Dynamic computed tomographic quantitation of hepatic perfusion in dogs with and without portal vascular anomalies. *Am J Vet Res.* 2007;68(9):970-4.

9 Anhang

9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 : Abtastprinzip der Spiral-CT	3
Abbildung 2: Hounsfield Skala	4
Abbildung 3: Pitch-Faktor	5
Abbildung 4: Dynamische CT	6
Abbildung 5: ROI im Aortenlumen	8
Abbildung 6: Zeit-Dichte-Kurve	8
Abbildung 7: Kontrastmittelanreicherung der Leber.....	11
Abbildung 8: Tumornachweis in der Leber	21
Abbildung 9: Lokalisation des Axialscans	37
Abbildung 10: Beispielhafte Darstellung der ROI in der Aorta.....	37
Abbildung 11: Beispielhafte Darstellung der ROI in der V. portae.....	37
Abbildung 12: Lokalisation des Axialscans für die DU	39
Abbildung 13: Graphische Darstellung der gemessenen Zeitpunkte	40
Abbildung 14: Zeitpunkte der FAP	43
Abbildung 15: Zeitpunkte der PVP	43
Abbildung 16: Zeitpunkt der Überschreitung des Schwellenwertes bei 100 HE ..	44
Abbildung 17: Korrelation von Gewicht und Zeit der Gruppe FAP	45
Abbildung 18: Zeitpunkt der Überschreitung des Schwellenwertes bei 100 HE ..	46
Abbildung 19: Korrelation von Gewicht und Zeit der Gruppe PVP	47
Abbildung 20: Zeitpunkt des Schwellenwertes von 100 HE in der Aorta	49
Abbildung 21: Korrelation von Gewicht und Zeit in Sekunden der Gruppe FAP..	50
Abbildung 22: Höhe des arteriellen Peaks in HE	51
Abbildung 23: Lageparameter der Zeitpunkte des arteriellen Peaks.....	52
Abbildung 24: Korrelation von Gewicht und Zeit.....	52
Abbildung 25: Kontrastmittelanreicherung von 10 HE im Leberparenchym	54
Abbildung 26: Zeitpunkte bei einer Kontrastmittelanreicherung von 20 HE.....	54
Abbildung 27: Lageparameter der Zeitpunkte.....	56
Abbildung 28: Lageparameter der Zeitpunkte.....	57
Abbildung 29: Korrelation des Gewichts in kg mit der Zeit	58
Abbildung 30: Lageparameter des Zeitpunktes von 35 HE im Leberparenchym.	59
Abbildung 31: Lageparameter der Zeitpunkte der Äquilibriumphase.....	60
Abbildung 32: Strömungsartefakte in der V. portae	68

9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Zeitpunkte der arteriellen und portalvenösen Phase	24
Tabelle 2: Kenndaten der Tiere der verschiedenen Gruppen	32
Tabelle 3: Anzahl der Tiere pro Narkosegruppe.....	35
Tabelle 4: Auflistung der Mittelwerte der Herzfrequenz	42
Tabelle 5: Vorwärtsgerichtete Regression der Gruppe FAP	45
Tabelle 6: Vorwärtsgerichtete Regression der Gruppe PVP	47
Tabelle 7: Tiere mit Anreicherungen im Leberparenchym	48
Tabelle 8: Vorwärtsgerichtete Regression FAP	50
Tabelle 9: Vorwärtsgerichtete Regression arterieller Peak.....	53
Tabelle 10: Vorwärtsgerichtete Regression AP 10 und 20	55
Tabelle 11: Vorwärtsgerichtete Regression PVP	56
Tabelle 12: Vorwärtsgerichtete Regression portalvenöser Peak	57
Tabelle 13: Parameter der Nativuntersuchung von Thorax und Abdomen	1111
Tabelle 14: Parameter der Kontrastuntersuchung mit Bolustracking	1111
Tabelle 15: Parameter der Untersuchung der Leber.....	1111
Tabelle 16: Parameter der dynamischen Kontrastuntersuchung.....	1122
Tabelle 17: Ergebnisse der FAP- Gruppe BT	112
Tabelle 18: Ergebnisse der PVP-Gruppe BT	1144
Tabelle 19: Gruppe Perfusion / DU	1166
Tabelle 20: AP 10 / 20 und PVP 35	1177
Tabelle 21: Arterieller und PV Peak und HE	1199

9.3 Tabellen

Tabelle 13: Parameter der Nativuntersuchung von Thorax und Abdomen aller Gruppen

Kollimation	6 x 1,5 mm
Schichtdicke	2 mm
Pitch	0,9
Röhrenspannung	120 kV
Röhrenstrom	170 mAs
Rotationszeit	0,75 s
Inkrement	-1
Rekonstruktion mit Bildmatrix von 512 x 512 und Standardfilter	

Tabelle 14: Parameter der Kontrastuntersuchung mit dem dynamischen Axial-scan des Bolustrackings der Gruppen FAP und PVP

Kollimation	6 x 1,5 mm
Schichtdicke	0,9 mm
Röhrenspannung	120 kV
Röhrenstrom	30 mAs
Rotationszeit	0,75 s
Zykluszeit	2,25 s
Rekonstruktion mit Bildmatrix von 512 x 512 und Standardfilter	

Tabelle 15: Parameter der Untersuchung der Leber nach Kontrastmittelgabe der Gruppen FAP und PVP

Schichtdicke	2 mm
Pitch	0,9
Röhrenspannung	120 kV
Röhrenstrom	146 mAs
Rotationszeit	0,75 s
Inkrement	-1
Rekonstruktion mit Bildmatrix von 512 x 512 und Standardfilter	

Tabelle 16: Parameter der Kontrastuntersuchung mit dem dynamischen Axial-scan der dynamischen Untersuchung der Gruppen FAP und PVP

Kollimation	4 x 4,5 mm
Schichtdicke	4,5 mm
Röhrenspannung	120 kV
Röhrenstrom	150 mAs
Rotationszeit	1 s
Zykluszeit	1,5 s
Rekonstruktion mit Bildmatrix von 512 x 512 und Standardfilter	

Tabelle 17: Ergebnisse der FAP- Gruppe BT

Tier	Rasse	Ge- schlecht	Alter (Mon.)	Mass e (kg)	Anästhesie	HF/ min	Zeit/ sek
1.	Mischling	w	122	25	KX	113	16
2.	Dobermann	w	106	28	KX	74	20
3.	Kleiner Münsterländer	w	16	14	KX	92	18
4.	Mischling	mk	147	40	KX	.	14
5.	Mischling	wk	148	22	KX	.	14
6.	Golden Retriever	m	16	33	KX	.	13
7.	Deutsch Drahthaar	w	65	28	KX	127	11
8.	Riesenschnauzer	wk	17	37	KX	104	13
9.	Pyrenäenberghund	w	111	33	KX	113	18
10.	Am. Staff. Terrier	mk	118	21	KX	95	12
11.	Boxer	mk	94	25	KX	111	12
12.	Mischling	wk	190	12	KX	80	9
13.	Langhaarteckel	w	143	7	KX	86	10
14.	Lhasa Apso	w	113	8	KX	85	7
15.	WHWT	m	154	8	KX	.	8
16.	Berner Sennenhund	mk	91	53	DP	155	12
17.	WHWT	mk	131	9	DP	70	9

18.	<i>Rauhaarteckel</i>	<i>mk</i>	134	12	<i>DP</i>	92	8
19.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	69	33	<i>DP</i>	.	11
20.	<i>Golden Retriever</i>	<i>w</i>	6	25	<i>DP</i>	136	7
21.	<i>Boxer</i>	<i>wk</i>	119	30	<i>DP</i>	77	11
22.	<i>Beagle</i>	<i>M</i>	103	16	<i>DP</i>	72	13
23.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	160	20	<i>DP</i>	88	12
24.	<i>Am. Staff. Terrier</i>	<i>wk</i>	153	23	<i>DP</i>	67	16
25.	<i>ACWSH</i>	<i>m</i>	136	33	<i>DP</i>	115	21
26.	<i>Deutsche Dogge</i>	<i>m</i>	76	80	<i>DP</i>	105	18
27.	<i>WHWT</i>	<i>m</i>	123	10	<i>DP</i>	89	8
28.	<i>Yorkshire Terrier</i>	<i>w</i>	87	6	<i>DP</i>	183	5
29.	<i>Malinois</i>	<i>w</i>	105	30	<i>DPKX</i>	113	12
30.	<i>Dogo Argentino</i>	<i>m</i>	57	59	<i>DPKX</i>	73	21
31.	<i>Golden Retriever</i>	<i>w</i>	123	35	<i>DPKX</i>	67	14
32.	<i>Beagle</i>	<i>m</i>	73	19	<i>DPKX</i>	71	11
33.	<i>Airdale Terrier</i>	<i>m</i>	90	47	<i>DPKX</i>	92	14
34.	<i>Berner Sennenhund</i>	<i>w</i>	113	32	<i>DPKX</i>	80	16
35.	<i>Kerry Blue Terrier</i>	<i>w</i>	35	13	<i>DPKX</i>	89	9
36.	<i>Dalmatiner</i>	<i>m</i>	83	29	<i>DPKX</i>	95	12
37.	<i>Mischling</i>	<i>wk</i>	93	8	<i>DPKX</i>	99	9
38.	<i>Deutsch Kurzhaar</i>	<i>m</i>	120	31	<i>DPKX</i>	114	11
39.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	23	30	<i>DPKX</i>	83	15
40.	<i>Kleiner Münsterländer</i>	<i>m</i>	140	20	<i>DPKX</i>	91	16
41.	<i>Mischling</i>	<i>mk</i>	74	32	<i>DPKX</i>	103	11
42.	<i>Deutsche Dogge</i>	<i>m</i>	95	62	<i>DPKX</i>	73	18
43.	<i>Rhodesian Ridgeback</i>	<i>m</i>	124	34	<i>DPKX</i>	113	14
44.	<i>Rhodesian Ridgeback</i>	<i>m</i>	152	47	<i>DPKX</i>	107	18
45.	<i>Mischling</i>	<i>wk</i>	152	31	<i>DPKX</i>	94	17

46.	<i>Pitbull Terrier</i>	<i>m</i>	89	44	<i>DPKX</i>	97	13
47.	<i>Mischling</i>	<i>m</i>	109	9	<i>DPKX</i>	59	11
48.	<i>Golden Retriever</i>	<i>w</i>	3	15	<i>DPKX</i>	118	9
49.	<i>DSH</i>	<i>mk</i>	102	52	<i>DPKX</i>	74	13
50.	<i>Labrador Retriever</i>	<i>w</i>	113	33	<i>DPKX</i>	92	18
51.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	127	36	<i>DPKX</i>	71	13
52.	<i>Mischling</i>	<i>mk</i>	128	32	<i>DPKX</i>	95	11
53.	<i>Irish Setter</i>	<i>m</i>	116	36	<i>DPKX</i>	107	16
54.	<i>Mischling</i>	<i>mk</i>	102	30	<i>DPKX</i>	146	13
55.	<i>Collie</i>	<i>m</i>	127		<i>DPKX</i>	.	16
56.	<i>Cocker Spaniel</i>	<i>m</i>	85	15	<i>DPKX</i>	.	10
57.	<i>Berner Sennenhund</i>	<i>w</i>	104	37	<i>DPKX</i>	96	17
58.	<i>Boxer</i>	<i>w</i>	49	27	<i>Med</i>	109	13
59.	<i>Boxer</i>	<i>m</i>	36	38	<i>Med</i>	62	17
60.	<i>Pudel</i>	<i>m</i>	77	5	<i>Med</i>	81	11
61.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	129	20	<i>Med</i>	97	16
62.	<i>Golden Retriever</i>	<i>wk</i>	89	32	<i>Med</i>	88	11
63.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	14	25	<i>Med</i>	122	11
64.	<i>Kauk. Owtscharka</i>	<i>m</i>	14	40	<i>Med</i>	133	17

Tabelle 18: Ergebnisse der PVP-Gruppe BT

Tier	Rasse	Geschl.	Alter (Mon.)	M (kg)	Narkose	HF	Zeit
1.	<i>Am. Staff. Terrier</i>	<i>mk</i>	89	30	<i>DPKX</i>	158	36
2.	<i>Mischling</i>	<i>m</i>	66	15	<i>DPKX</i>	83	23
3.	<i>Mischling</i>	<i>m</i>	44	40	<i>DPKX</i>	67	40
4.	<i>Cocker Spaniel</i>	<i>m</i>	85	16	<i>DPKX</i>	.	23
5.	<i>Entlebucher Sen- nenhund</i>	<i>m</i>	34	25	<i>DPKX</i>	.	27
6.	<i>Deutsche Dogge</i>	<i>m</i>	26	50	<i>DPKX</i>	.	42
7.	<i>Irischer Wolfshund</i>	<i>w</i>	19	52	<i>DPKX</i>	60	43

8.	<i>Beagle</i>	<i>m</i>	9	11	<i>DPKX</i>	96	19
9.	<i>Cocker Spaniel</i>	<i>m</i>	124	20	<i>DPKX</i>	96	29
10.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	145	12	<i>DPKX</i>	85	30
11.	<i>Berner Sennenhund</i>	<i>w</i>	9	40	<i>DPKX</i>	64	29
12.	<i>Engl. Bulldogge</i>	<i>m</i>	8	27	<i>DPKX</i>	142	26
13.	<i>Engl. Bulldogge</i>	<i>w</i>	7	17	<i>DPKX</i>	92	25
14.	<i>Berner Sennenhund</i>	<i>m</i>	16	40	<i>DPKX</i>	.	38
15.	<i>DSH</i>	<i>m</i>	6	28	<i>DPKX</i>	77	30
16.	<i>Beagle</i>	<i>wk</i>	17	14	<i>DPKX</i>	.	20
17.	<i>Mischling</i>	<i>wk</i>	102	34	<i>DPKX</i>	62	32
18.	<i>Dalmatiner</i>	<i>w</i>	60	20	<i>DP</i>	.	19
19.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	41	40	<i>DP</i>	91	34
20.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	89	10	<i>DP</i>	80	27
21.	<i>Rottweiler</i>	<i>w</i>	15	35	<i>DP</i>	.	25
22.	<i>DSH</i>	<i>m</i>	35	38	<i>DP</i>	.	34
23.	<i>Golden Retriever</i>	<i>m</i>	58	30	<i>DP</i>	.	34
24.	<i>Deutsche Dogge</i>	<i>m</i>	7	46	<i>DP</i>	.	34
25.	<i>Engl. Bulldogge</i>	<i>m</i>	7	26	<i>DP</i>	89	27
26.	<i>DSH</i>	<i>w</i>	13	27	<i>DP</i>	120	34
27.	<i>Boxer</i>	<i>m</i>	67	29	<i>DP</i>	59	34
28.	<i>Golden Retriever</i>	<i>w</i>	88	27	<i>DP</i>	87	22
29.	<i>Jack Russel Terrier</i>	<i>mk</i>	91	10	<i>KX</i>	105	25
30.	<i>Mischling</i>	<i>m</i>	167	20	<i>KX</i>	105	12
31.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	7	18	<i>KX</i>	122	21
32.	<i>Dobermann</i>	<i>mk</i>	47	27	<i>KX</i>	86	36
33.	<i>Riesenschnauzer</i>	<i>w</i>	146	33	<i>KX</i>	160	45
34.	<i>Beagle</i>	<i>w</i>	88	15	<i>KX</i>	126	25
35.	<i>Border Terrier</i>	<i>m</i>	50	10	<i>KX</i>	81	34
36.	<i>Riesenschnauzer</i>	<i>w</i>	105	40	<i>KX</i>	40	48
37.	<i>Dobermann</i>	<i>w</i>	24	32	<i>Med</i>	56	43

38.	<i>Mischling</i>	<i>mk</i>	43	29	<i>Med</i>	62	34
39.	<i>Labrador-Retriever</i>	<i>mk</i>	73	30	<i>Med</i>	46	47
40.	<i>Mischling</i>	<i>mk</i>	107	60	<i>Med</i>	.	46
41.	<i>Rauhaarteckel</i>	<i>w</i>	113	10	<i>Med</i>	89	32
42.	<i>Cane Corso</i>	<i>wk</i>	29	40	<i>Med</i>	81	40

Tabelle 19: Gruppe Perfusion / DU

Tier	Rasse	G	Alter (Mon)	Nark.	M	HF	AP	PVP	Äqu
1.	<i>BSH</i>	<i>m</i>	41	<i>KX</i>	32	120	6,93	21,47	.
2.	<i>ACWSH</i>	<i>wk</i>	143	<i>KX</i>	35	112	7,73	23,50	44,70
3.	<i>BSH</i>	<i>m</i>	95	<i>KX</i>	42	63	21,87	43,83	56,90
4.	<i>Golden Re- triever</i>	<i>wk</i>	35	<i>KX</i>	27	103	12,60	26,90	40,60
5.	<i>Irish Setter</i>	<i>m</i>	137	<i>KX</i>	39	115	8,23	23,53	.
6.	<i>Rhodesian Ridgeback</i>	<i>m</i>	6	<i>KX</i>	25	105	3,37	15,63	25,90
7.	<i>Alaskan Ma- lamute</i>	<i>m</i>	30	<i>KX</i>	25	134	8,97	22,37	51,00
8.	<i>Sib. Husky</i>	<i>w</i>	41	<i>KX</i>	20	87	9,20	27,03	32,60
9.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	160	<i>KX</i>	11	60	5,77	18,23	.
10.	<i>Labrador</i>	<i>wk</i>	53	<i>DP</i>	20	79	7,97	32,20	60,60
11.	<i>Mops</i>	<i>m</i>	11	<i>DP</i>	8	121	2,83	10,20	.
12.	<i>Mischling</i>	<i>wk</i>	153	<i>DP</i>	13	109	,50	10,10	.
13.	<i>Hovawart</i>	<i>w</i>	89	<i>DP</i>	37	73	7,93	26,90	46,10
14.	<i>Am. Staff Terrier</i>	<i>m</i>	55	<i>DP</i>	30	86	11,03	30,57	48,60
15.	<i>BSH</i>	<i>m</i>	145	<i>DP</i>	15	60	.	.	.
16.	<i>Mischling</i>	<i>w</i>	66	<i>DPKX</i>	47	146	15,80	38,13	.
17.	<i>Kauk. Owt- scharka</i>	<i>mk</i>	102	<i>DPKX</i>	30	109	8,47	33,23	.
18.	<i>Mischling</i>	<i>m</i>	12	<i>DPKX</i>	32	107	11,53	28,77	.

19.	Hovawart	m	140	DPKX	9	87	5,73	19,07	.
20.	WHWT	wk	19	DPKX	13	70	2,10	10,83	33,10
21.	Franz. Bulldogge	m	99	DPKX	54	83	13,57	40,53	81,60
22.	Mastino-Mix	m	133	DPKX	30	63	11,67	31,70	.
23.	Alt-DSH	m	85	DPKX	53	83	11,60	33,10	73,10
24.	Berner Sennenhund	w	12	DPKX	53	.	10,07	28,83	54,30
25.	Neufundländer	w	94	DPKX	34	.	12,30	32,67	70,20
26.	DSH	m	86	DPKX	35	92	10,97	34,87	43,4
27.	Golden Retriever	w	135	DPKX	18	75	9,43	21,37	36,30
28.	Sib Husky	w	24	DPKX	16	77	7,17	22,77	
29.	Mischling	wk	117	DPKX	36	78	11,50	41,17	46,60
30.	Hovawart	w	33	DPKX	35	83	7,07	25,80	49,60
31.	Berner Sennenhund	w	118	DPKX	35	63	15,30	33,20	73,30
32.	DSH	mk	106	DPKX	30	51	16,93	45,37	.
33.	Mischling	m	106	DPKX	4	54	8,50	25,50	.
34.	Malteser	w	48	Med	22	75	8,40	22,27	48,50
35.	Border Collie	m	80	Med	39	110	17,47	35,23	77,50
36.	Bobtail	m	8	Med	28	103	8,33	21,73	.
37.	Mischling	w	133	Med	27	81	9,90	31,60	56,30
38.	Mischling	m	11	Med	32	58	11,77	30,70	55,20
39.	Boxer	m	32	Med	33	120	10,80	27,57	68,90

Tabelle 20: AP 10 / 20 PVP 35

Tier	Alter (Mon)	Nark.	HF	AP 10HE	AP 20HE	PVP 35HE	Äqu
1.	41	KX	120	.	.	.	
2.	143	KX	112	22,90	29,70	31,40	44,70

3.	95	KX	63	36,40	40,80	46,80	56,90
4.	35	KX	103	19,50	22,10	25,90	40,60
5.	137	KX	115	.	.	.	
6.	6	KX	105	10,10	13,10	16,70	25,90
7.	30	KX	134	24,10	29,10	33,10	51,00
8.	41	KX	87	13,90	15,70	19,80	32,60
9.	160	KX	60	.	.	.	
10.	53	DP	79	17,60	22,80	45,80	60,60
11.	11	DP	121	.	.	.	
12.	153	DP	109	.	.	.	
13.	89	DP	73	17,40	24,80	30,60	46,10
14.	55	DP	86	37,00	41,60	50,50	48,60
15.	145	DP	60
16.	66	DPKX	146
17.	102	DPKX	109	.	.	.	
18.	12	DPKX	107
19.	140	DPKX	87	12,30	14,60	16,10	.
20.	19	DPKX	70	7,50	9,20	13,00	33,10
21.	99	DPKX	83	27,70	34,30	41,50	81,60
22.	133	DPKX	63	.	.	.	
23.	85	DPKX	83	21,30	35,00	35,10	73,10
24.	12	DPKX	.	20,80	26,50	32,50	54,30
25.	94	DPKX	.	39,90	46,00	52,50	70,20
26.	86	DPKX	92	15,60	19,50	25,10	43,4
27.	135	DPKX	75	16,10	18,90	19,90	36,30
28.	24	DPKX	77	.	.	.	
29.	117	DPKX	78	20,30	23,40	27,80	46,60
30.	33	DPKX	83	15,00	21,90	30,70	49,60
31.	118	DPKX	63	37,40	43,70	55,20	73,30
32.	106	DPKX	51	.	.	.	

33.	.	DPKX	54	.	.	.	
34.	48	Med	75	27,20	30,10	33,70	48,50
35.	80	Med	110	36,30	43,20	49,30	77,50
36.	8	Med	103	.	.	.	
37.	133	Med	81	24,60	31,20	35,10	56,30
38.	11	Med	58	20,10	25,10	29,10	55,20
39.	32	Med	120	20,00	25,00	34,10	68,90

Tabelle 21: Arterieller und PV Peak und HE

Tier	Alter (Mon)	Nark.	HF	APeak	APeakHE	PVPeak	PVPeakHE
1.	41	KX	120	22,63	549,10	33,33	298,80
2.	143	KX	112	19,93	512,10	40,90	284,70
3.	95	KX	63	39,30	733,60	57,30	309,90
4.	35	KX	103	25,87	720,80	39,17	268,40
5.	137	KX	115	24,13	609,70	40,70	345,30
6.	6	KX	105	15,27	581,40	28,10	263,10
7.	30	KX	134	22,60	776,40	34,77	288,70
8.	41	KX	87	18,10	398,00	37,17	182,20
9.	160	KX	60	12,10	674,30	30,67	217,90
10.	53	DP	79	21,13	599,90	61,87	213,70
11.	11	DP	121	9,13	1580,00	28,60	347,00
12.	153	DP	109	7,60	1382,50	18,07	450,00
13.	89	DP	73	27,20	442,60	40,30	266,00
14.	55	DP	86	25,60	451,60	45,23	203,30
15.	145	DP	60
16.	66	DPKX	146	34,13	478,80	51,30	266,60
17.	102	DPKX	109	22,97	803,30	74,53	260,60
18.	12	DPKX	107	28,67	718,70	42,27	383,90
19.	140	DPKX	87	13,60	949,10	30,17	321,00
20.	19	DPKX	70	10,57	1222,40	18,67	387,80

21.	99	DPKX	83	41,60	511,00	59,00	281,40
22.	133	DPKX	63	26,17	648,20	48,30	242,50
23.	85	DPKX	83	39,47	569,15	58,30	346,30
24.	12	DPKX	.	36,27	472,50	51,27	321,70
25.	94	DPKX	.	28,70	454,40	52,43	172,60
26.	86	DPKX	92	28,70	349,70	49,77	175,20
27.	135	DPKX	75	19,57	752,50	34,67	244,80
28.	24	DPKX	77	16,60	628,30	32,20	201,50
29.	117	DPKX	78	28,70	494,30	64,37	181,00
30.	33	DPKX	83	28,60	349,30	42,20	190,20
31.	118	DPKX	63	31,60	608,40	49,67	234,30
32.	106	DPKX	51	34,23	519,50	76,43	190,70
33.	.	DPKX	54	15,80	310,10	40,10	141,50
34.	48	Med	75	19,63	571,50	33,17	258,80
35.	80	Med	110	36,23	471,90	51,83	216,00
36.	8	Med	103	22,57	449,20	33,23	208,20
37.	133	Med	81	24,13	680,00	46,67	243,20
38.	11	Med	58	27,20	563,00	39,27	206,20
39.	32	Med	120	24,60	382,20	41,77	234,70

Danksagung

Zu besonderem Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Dr. Oechtering für die Ermöglichung dieser Dissertation und der fachlichen Weiterbildung an der Klinik. Auch für seine große Unterstützung während der Erstellung dieser Arbeit und die Möglichkeit der uneingeschränkten Nutzung aller dafür notwendigen Einrichtungen möchte ich sehr herzlich danken.

Herr Dr. Kiefer gilt der größte Dank. Ohne ihn wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen. Sein felsenfester Optimismus, sein Engagement und seine Freude an der Arbeit mit dem klinischen Nachwuchs haben mich durch die letzten Jahre gelotst.

Großen Dank schulde ich:

Meinen Kollegen,- insbesondere Frau Prof. Dr. Alef und Frau Antje Hause, für die Hilfe bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Herr Dr. Ludewig und dem Radiologieteam für die ausnehmend positive Zusammenarbeit.

Dem Anästhesistenteam für die große Kooperationsbereitschaft und Geduld.

Herr Dr. Rosolowski und Herr Dr. Richter für die statistische Beratung.

Herr Prof. Dr. Schulz für seine fachliche Beratung.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich dafür, dass sie mich immer tatkräftig unterstützen und mir den Rücken stärken. Insbesondere gilt mein Dank an dieser Stelle Cornelia Damke und meinem Vater, die diese Arbeit fast so häufig gelesen haben wie ich und das seltene Talent besitzen jegliche Kritik als Kompliment zu verpacken.